

Contribution à l'étude de la part rénale dans les glycosuries : les limites du diabète rénal

Travail du Service du Professeur CROIZAT,
du Service du Professeur Agrégé CAMELIN
et de l'Institut Pasteur de Lyon.

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 20 DÉCEMBRE 1954

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

JACQUES BERTHARION

Élève de l'École du Service de Santé Militaire

né le 12 Décembre 1928

à **MONTBRISON** (Loire)



Pierre MOULIN, Imprimeur, LYON

1954

Contribution

à l'étude de la part rénale dans les glycosuries :
les limites du diabète rénal.

Contribution à l'étude de la part rénale dans les glycosuries : les limites du diabète rénal

Travail du Service du Professeur CROIZAT,
du Service du Professeur Agrégé CAMELIN
et de l'Institut Pasteur de Lyon.

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 7 DÉCEMBRE 1954

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

JACQUES BERTHARION

Élève de l'École du Service de Santé Militaire

né le 12 Décembre 1928

à **MONTBRISON** (Loire)



Pierre MOULIN, Imprimeur, LYON

1954

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire	MM. J. LEPINE
<i>Doyen</i>	H. HERMANN
Assesseur	J. GATE

Professeurs honoraires

MM. NICOLAS, COLLET CLUZET, BERARD, GUIART, PIERY, CADE,
 PATEL, FAVRE, LEPINE, SAVY, TRILLAT, LERICHE,
 MOURIOUAND, MAZEL, LEULIER, REBATTU.

Professeurs

	MM.
Clinique médicale A	FROMENT
Clinique médicale B	P. RAVAUULT
Clinique chirurgicale A	SANTY
Clinique chirurgicale B	WERTHEIMER
Clinique ophtalmologique	BONNET
Clinique oto-rhino-laryngologique	X...
Clinique urologique	CIBERT
Clinique et prophylaxie de la Tuberculose	DUFOURT
Clinique dermatologique et Syphiligraphie	GATE
Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale .	DECHAUME
Clinique des maladies infectieuses et bactériologie	SEDALLIAN
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	GUILLEMINET
Clinique gynécologique	POLLOSSON
Clinique obstétricale	PIGEAUD
Clinique stomatologique	DUCLOS
Clinique médicale infantile et hygiène du 1 ^{er} âge .	BERNHEIM
Pharmacie et pharmacologie	LEULIER
Physiologie	HERMANN
Anatomie pathologique	J.-F. MARTIN
Physique biologique, radiologique et physiothé- rapie	PONTHUS (détaché à Beyrouth)
Médecine du Travail	MAZEL
Parasitologie et pathologie exotique	GARIN
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.	ROCHET
Chimie organique et toxicologie	CHAMBON
Pathologie générale et expérimentale	JOSSERAND
Hydrologie thérapeutique et climatologie	DELORE
Anatomie	GABRIELLE
Pathologie interne	CROIZAT
Chimie biologique et médicale	ENSELME
Pathologie chirurgicale	MALLET-GUY
Histologie	NOEL
Pharmacie galénique et matière médicale	REVOL
Médecine légale et déontologie	BOURRET
Thérapeutique	LEV RAT
Hygiène	SOHIER
Biologie médicale	JOURDAN
Propédeutique chirurgicale	BERTRAND
Botanique et cryptogamie	NETIEN
Chimie analytique pharmaceutique	BADINAND



Professeurs titulaires sans chaire

Obstétrique	MM.
Pharmacie et pharmacologie	BANSSILLON
Physique biologique	DREVON
	BERGER

Maitres de conférences — Agrégés

	M.M
Parasitologie	COUDERT
Parasitologie	ROMAN
Histologie	X...
Bactériologie	BERTOYE A.
Physiologie	CHATONNET
Physiologie	CIER
Biochimie médicale	CREYSSEL R.

Agrégés en exercice

	MM.
Pathologie médicale	BRUN
Pathologie médicale	GIRARD M.
Pathologie médicale	GIRARD P.
Pathologie médicale	JEUNE
Pathologie médicale	VACHON
Pathologie médicale	GALY
Pathologie médicale	GONIN
Pathologie chirurgicale	BERARD
Pathologie chirurgicale	DESJACQUES
Pathologie chirurgicale	LABRY
Pathologie chirurgicale	TRILLAT
Pathologie chirurgicale	DARGENT
Pathologie chirurgicale	MANSUY
Pathologie chirurgicale	GUILLET
Orthopédie	MARION Joseph
Obstétrique	BROCHIER
Obstétrique	MAGNIN
Obstétrique	MATHIEU J.
Anatomie pathologique	GUICHARD
Anatomie	LATARJET
Urologie	PERRIN
Ophthalmologie	PAUFIQUE
Neuro-chirurgie	LECUIRE
Oto-rhino-laryngologie	X
Dermato-syphiligraphie	THIERS
Médecine légale et Médecine du Travail	ROCHE

Chargé des fonctions de Maître de conférences agrégé

Hygiène	BENAZET
---------------	---------

Examineurs de la thèse

M. CROIZAT, Président

MM. M. JEUNE, J. F. CIER, R. CREYSSEL, Assesseurs

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553221_0058

A MA FEMME

A MA PETITE MICHELE

En témoignage de ma tendresse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CROIZAT

Il nous a fait le très grand honneur
de bien vouloir présider cette thèse.

Qu'il nous permette de le remercier
et de lui témoigner toute notre admiration.

A MES JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. JEUNE

Il a bien voulu s'intéresser à ce travail, et nous a accueilli dans son service avec beaucoup de bienveillance. Qu'il trouve ici l'expression de nos hommages respectueux.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J.-F. CIER

Son enseignement nous a été fort utile dans la rédaction d'une partie de ce travail, qu'il nous fait l'honneur de juger, et nous l'en remercions vivement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. CREYSSEL

Il nous a montré que la pratique du laboratoire pouvait s'allier à de vastes connaissances cliniques ; depuis qu'il nous a inspiré cette thèse, il n'a jamais cessé d'être pour nous un guide dynamique et indulgent. Nous ne voudrions pas l'avoir trop déçu.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SEDALLIAN
Directeur de l'Institut Bactériologique de Lyon

A MONSIEUR LE DOCTEUR GUINET
Médecin des hôpitaux

A MONSIEUR LE DOCTEUR CARRON

A MONSIEUR LE DOCTEUR FAVRE-GILLY

A MONSIEUR LE DOCTEUR MOREL

A MONSIEUR LE MÉDECIN-LIEUTENANT-COLONEL CAMELIN

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

Chef du Service de Médecine Générale de l'Hôpital Des Genettes

Nous n'oublierons pas que nous
lui devons notre formation médicale.
Puisse-t-il trouver ici l'expression de
notre profonde gratitude et de notre
respectueux attachement.

A MONSIEUR LE MÉDECIN-LIEUTENANT-COLONEL TOUZARD

Chirurgien des hôpitaux militaires

Nous avons eu l'honneur de passer
un semestre dans son service.

A MONSIEUR LE MÉDECIN-COMMANDANT GARNUNG

Médecin des hôpitaux militaires

A MONSIEUR LE MÉDECIN-COMMANDANT VAILHE

Médecin des hôpitaux militaires

A MONSIEUR LE MÉDECIN-CAPITAINE VIGNE

Assistant des hôpitaux militaires

A MESSIEURS LES MEDECINS-CAPITAINES ASSISTANTS

DES SERVICES DE MEDECINE GENERALE,

DE CHIRURGIE GENERALE ET D'UROLOGIE

DE L'HOPITAL MILITAIRE DES GENETTES

A MONSIEUR LE MÉDECIN-GÉNÉRAL CHAVIALLE

Commandeur de la Légion d'honneur

Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire

A MONSIEUR LE MÉDECIN-COLONEL RETAT

Chirurgien des hôpitaux militaires

Médecin-Chef de l'Hôpital Militaire d'Instruction Des Genettes

A MONSIEUR LE PHARMACIEN-COLONEL ACCOYER

Pharmacien-Chimiste des hôpitaux militaires

*Chef du service de pharmacie et du laboratoire de chimie
de l'hôpital Des Genettes*

AUX DOCTEURS

F. AUBERT, L. CHARVILLAT ET G. PAYEN

A MES CAMARADES

DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE

INTRODUCTION

Depuis la découverte par Claude BERNARD de l'existence d'un seuil rénal d'excrétion du glucose, d'innombrables travaux physiologiques ont permis de fixer les modalités du mécanisme d'élimination rénale du glucose. Il appartenait à P. GOVAERTS et à ses élèves d'introduire en clinique humaine une méthode pratique permettant d'étudier de façon précise le mécanisme des glycosuries, et de ce fait, de délimiter le diabète rénal.

Nous avons appliqué cette épreuve de GOVAERTS à 17 malades. Les uns se présentaient cliniquement comme des diabètes rénaux, orthoglycémiques ; les autres étaient des diabétiques vrais, hyperglycémiques, mais la glycosurie apparaissait chez eux disproportionnée à l'hyperglycémie, faisant suspecter une participation rénale que l'épreuve a permis dans certains cas de vérifier.

Avant d'exposer les résultats obtenus, nous donnerons, dans un chapitre préliminaire, un aperçu des conceptions actuelles du mécanisme d'excrétion rénale du glucose chez l'homme.

Le chapitre suivant sera consacré à l'exposé des techniques utilisées. Il sera suivi d'une étude analytique des cas cliniques étudiés. Nous tenterons enfin, dans une dernière partie, d'interpréter les résultats obtenus, à la lumière des conceptions exposées au cours des dernières années par divers auteurs sur la physiopathologie de la glycosurie rénale.

CHAPITRE PREMIER

L'excrétion rénale du glucose

I. — LA FILTRATION GLOMERULAIRE DU GLUCOSE CHEZ LES BATRACIENS.

Vers le milieu du XIX^e siècle, le mécanisme exact du fonctionnement rénal est encore hypothétique. En 1842, BOWMAN énonce sa théorie de la « filtration-sécrétion », combattue deux ans plus tard par LUDWIG, qui, tout en conservant au glomérule son rôle de membrane semi-perméable, accorde au tube contourné des pouvoirs de réabsorption partielle et de concentration du filtrat glomérulaire.

En 1917, c'est en grande partie sur l'aspect histologique des cellules des tubes contournés que s'appuie CUSHNY pour étayer cette hypothèse.

WEARN et RICHARDS vont apporter, en 1924, la première preuve directe de la filtration glomérulaire du glucose : utilisant un matériel de microdissection, ces auteurs réussissent à ponctionner des glomérules de crapaud, et à analyser le liquide glomérulaire : la concentration du glucose s'avère la même dans le filtrat glomérulaire et dans le plasma ; comme d'autre part le glucose n'est jamais excrété par les reins aglomérulaires, il pénètre dans le néphron des amphibiens uniquement par filtration glomérulaire.

En 1925, poursuivant leurs expériences de microponctions, les mêmes auteurs, puis WALKER, obtiennent des échantillons de liquide tubulaire, et établissent la réalité de la réabsorption entrevue par LUDWIG : dans le rein de grenouille, la portion proximale du tube contourné soustrait au filtrat glomérulaire la totalité du glucose qu'il contient.

II. — RESTAIT A ETABLIR LE COMPORTEMENT DU REIN DE MAMMIFERE A L'EGARD DU GLUCOSE.

Si, depuis sa découverte par Von MEHRING en 1889, la glycosurie phlorizinique du chien était bien connue, son mécanisme suscitait de multiples controverses.

Etudiant en 1910, les conceptions en présence, REBATTU, dans sa thèse inspirée par TEISSIER, note que l'explication initiale de Von MEHRING (altération rénale par la phlorizine) est battue en brèche par d'autres théories : hépatique, pancréatique à même nerveuse.

Mais, à la lueur des faits établis par RICHARDS, on peut supposer que la phlorizine agit chez le chien en supprimant la fonction tubulaire : il suffit pour cela d'admettre la similitude de comportement entre le rein de grenouille et celui des mammifères.

En 1925, STARLING et VERNEY, utilisant une préparation cœur-poumon-rein, bloquent la réabsorption tubulaire par l'acide cyanhydrique : l'urine contient alors du glucose, au même taux que dans le sang, et devient semblable à un ultra-filtrat plasmatique : la concentration en glucose du liquide capsulaire et du sang doit donc, chez le mammifère comme chez le batracien, être la même.

III. — LA MESURE DE LA FILTRATION GLOMERULAIRE CHEZ LE MAMMIFERE :

Le coefficient d'épuration plasmatique.

1. — En 1926, REHBERG montre qu'il est possible de mesurer la filtration glomérulaire, et jette ainsi les bases théoriques des tests de clearance.

— Soit une substance dont l'excrétion obéit aux caractéristiques suivantes :

- pénétration dans le néphron exclusivement par filtration au niveau du glomérule,
- concentration plasmatique et capsulaire identique,
- absence de réabsorption tubulaire.

Il est alors possible de mesurer le « volume » du flux glomérulaire :

en effet, si n milligrammes de la substance considérée sont excrétés en 1 minute, et si chaque centimètre-cube de plasma contient b milligrammes de la même substance, il est facile de voir

qu'en 1 minute, n/b cc auront été ultrafiltrés au niveau du glomérule, puisque b mg. est aussi le taux de la substance dans chaque centimètre cube de filtrat capsulaire.

De nombreuses substances remplissent les conditions d'excrétion énoncées plus haut, et parmi elles le mannitol, l'inuline, l'hyposulfite de soude, etc..., toutes permettent la mesure de la filtration glomérulaire, selon la formule générale suivante :

$$FG = \frac{D}{P} = \frac{U \times V}{P}$$

dans laquelle :

U : est la concentration urinaire de la substance considérée (en mgr/cc).

P : est la concentration sanguine de la substance considérée (en mgr/cc).

V : est le volume d'urine émis en 1 minute (exprimé en cc).

D : est le débit urinaire-minute de la substance considérée (exprimé en mgr/minute).

FG : est la filtration glomérulaire, exprimée en cc/minute.

Utilisant alors la créatinine chez le chien, REHBURG parvient effectivement à mesurer l'étration glomérulaire : une créatininémie à 0 mgr. 01/cc, une créatininurie de 0 mgr. 6/cc, permettent de déduire le volume du filtrat glomérulaire : 60 cc/minute.

2. — Les travaux de REHBURG allaient permettre de vérifier le mécanisme de l'excrétion glucosée par le rein de mammifère, grâce à l'enchaînement d'hypothèses suivant : la glycémie du chien normal étant de 1 mgr/cc, 60 mgr de sucre sont filtrés à chaque minute au niveau des glomérules, et intégralement réabsorbés, puisque l'urine émise n'en contient pas ; si la phlorizine est capable de bloquer cette réabsorption, elle doit permettre, à dose suffisante, de retrouver dans l'urine tout le glucose filtré : 60 mgr/minute.

POULSSON, en 1930, parvenait au résultat prévu.

Il démontrait du même coup, avec le mécanisme d'action de la phlorizine, la réalité de la « filtration-réabsorption » du glucose : chez le chien, comme chez la grenouille, le glucose pénètre dans le néphron par la seule filtration glomérulaire, sa concentration plasmatique et capsulaire est la même, sa réabsorption tubulaire est totale dans les conditions habituelles.

La loi exprimant l'excrétion du glucose chez le chien phloriziné est ainsi parfaitement définie :

glucose excrété = glucose plasmatique x filtration glomérulaire.

Par la suite, WALKER (1941), BOTT, Mac DOWELL, reprenant sur le mammifère les travaux de RICHARDS, devaient vérifier les résultats de POULSSON.

IV. — EXCRETION GLUCOSEE ET GLUCOSE SANGUIN

La notion de seuil.

A. — En 1930, CHABANIER et LOBO-ONELL, estimant applicables aux « substances à seuil » les lois de la constante uréo-sécrétoire formulées par AMBARD vingt ans auparavant, croient pouvoir calculer, par cette méthode, le seuil du glucose, c'est-à-dire le taux de la glycémie au-delà duquel commence l'excrétion du sucre.

Mais en 1934, GOVAERTS et CAMBIER montrent que l'élimination urinaire du glucose n'obéit pas à la théorie d'AMBARD : la quantité de glucose éliminée par le rein est indépendante de l'excrétion de l'urée : elle est fonction de la glycémie et de la filtration glomérulaire, ce qui revient à dire que, à glycémie égale, la glycosurie varie comme l'excrétion de la créatinine : c'est CAMBIER qui, étudiant vingt diabètes, établit pour la première fois en 1934, une relation entre la glycosurie et la glycémie lorsque le seuil est dépassé : l'expression graphique est une hyperbole.

B. — En 1938, SHANNON et FISHER fournissent la formule mathématique exacte de cette relation, en étudiant l'excrétion de la créatinine et du glucose chez des chiens dont la glycémie est portée à des taux très élevés par injection de sérum glucosé hypertonique : ces auteurs arrivent aux conclusions suivantes :

1. - Sur un axe de coordonnées où les taux sanguins sont portés en abscisses et les débits urinaires en ordonnées, l'excrétion de la créatinine, donc la filtration glomérulaire, est représentée par une droite passant par l'origine : soit OA (fig. 1).

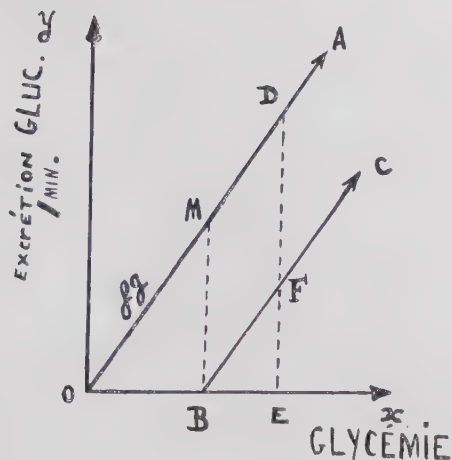


FIG. 1

2. - La droite BC, parallèle à OA, figure l'excrétion du glucose.

3. - La distance OB est « le seuil d'apparition » du glucose dans l'urine ; lorsque la glycémie augmente progressivement, l'urine demeure libre de glucose jusqu'à une « valeur critique » du taux sanguin, pour laquelle le sucre apparaît dans l'urine ; tant que la glycémie est inférieure à B, tout le glucose filtré est réabsorbé, lorsqu'elle atteint B, la capacité de réabsorption des tubuli est saturée : la valeur MB représente donc la quantité maxima de glucose que le rein est capable de réabsorber en 1 minute (« Tubular maximal capacity of reabsorption for glucose ») : c'est la *TmG* de Smith.

Il est facile de voir que, lorsque la glycémie atteint la valeur E, la quantité de glucose filtrée est :

$OE \times fg$ (fig. n° 1), soit ED.

Or $ED = EF + FD$, et $FD = MB = TmG$ (puisque les droites OA et BC sont parallèles (fig. 1).

Donc, au taux sanguin E, le rein réabsorbe FD et excrète EF, soit $ED = TmG$.

Ainsi, la loi mathématique exprimant l'excrétion du glucose, telle qu'elle est déduite des observations de SHANNON et FISCHER, est la suivante : (G : abréviation pour glucose).

- a) - $G \text{ filtré} = G \text{ sanguin} \times fg$
- b) - $G \text{ excrété} = G \text{ filtré} - TmG$
- c) - $TmG = \text{seuil} \times fg$.

La proposition b) devient donc :

$$G \text{ excrété} = G \text{ filtré} - (\text{seuil} \times fg)$$

$$\text{soit : } G \text{ excrété} = (\text{glycémie} \times fg) - (\text{seuil} \times fg)$$

$$\text{ou : } G \text{ excrété} = (\text{glycémie} - \text{seuil}) \times fg$$

C. — SMITH et ses collaborateurs avaient établi cette loi en portant les glycémies à des taux élevés, nettement supérieurs au seuil : c'est donc en prolongeant la droite FC (fig. 1) jusqu'à son intersection avec l'axe des abscisses qu'ils avaient déterminé le seuil B : on pouvait donc se demander si la portion BF du schéma (correspondant aux glycémies proches du seuil) reflétait bien la réalité. Reprenant ces travaux en 1941, SHANNON, FARBER et TROAST répondent par l'affirmative : autrement dit, la glycosurie, nulle aussi longtemps que la glycémie reste inférieure à OB (fig. 1), apparaît brusquement dès que ce taux est dépassé : à partir de ce moment, tout le glucose « supraliminaire » est excrété sans réabsorption.

Mais, dès 1939, en étudiant l'excrétion du glucose et de la créatinine exogène chez des chiens pancréatectomisés, GOVAERTS et MULLER observent, aux glycémies moyennes, une inflexion de la courbe FC : le segment FB devient, dans leur schéma comme dans celui de CAMBIER, une hyperbole, qui rejoint l'axe des abscisses d'une manière asymptotique (fig. 2).

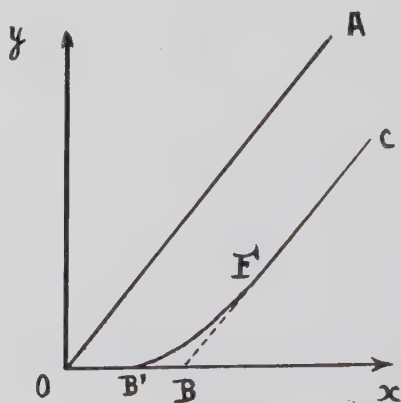


FIG. 2

GOVAERTS et MULLER pouvaient alors formuler les conclusions suivantes :

a) La loi de SHANNON et FISHER n'est valable qu'aux glycémies élevées, largement supérieures à 3 gr. ‰.

b) Il y a lieu de distinguer 2 seuils (fig. 2) :

— un « seuil d'apparition de la glycosurie » (OB')

— un « seuil maximum », correspondant à la quantité de glucose que le rein soustrait à chaque centimètre-cube de filtrat glomérulaire lorsque la réabsorption est maxima. « Le seuil maximum, dit GOVAERTS, est la fraction maxima de glucose sanguin qui échappe à l'excrétion urinaire, parce que le rein la restitue au sang après l'en avoir soustraite. »

NIELSEN, en 1948, considère lui aussi qu'il existe un seuil d'apparition, inférieur de 10 à 26 % au seuil maximum.

V. — L'INEGALITE FONCTIONNELLE DES NEPHRONS.

En 1943, SMITH admet qu'il est impossible d'interpréter l'allure exponentielle de FB' (fig. 2) si la réabsorption est d'emblée maxima. Au contraire, tout s'explique aisément si l'on suppose que la capacité de réabsorption se sature d'une manière progressive entre les glymécies B' et B. En effet, à la glycémie B', le sucre apparaît dans l'urine, mais lorsque la glycémie augmente, l'excrétion du glucose croît et la réabsorption également. Il est évident que la capacité globale de réabsorption est la somme de la capacité fonctionnelle des néphrons pris individuellement. Si tous les néphrons avaient la même capacité réabsorbante à l'égard du glucose, cette capacité se trouverait saturée à une glycémie déterminée, et au même moment pour chacun d'eux. Puisqu'il n'en est rien, et que la saturation est progressive, c'est que les néphrons ont des capacités de réabsorption inégales. Cette théorie de « l'inégalité fonctionnelle des néphrons », envisagée par SMITH, fut magistralement développée par GOVAERTS en 1949.

L'auteur fait remarquer qu'elle n'a rien d'étonnant : il existe, entre les néphrons, de larges différences anatomiques concernant la longueur, le diamètre tubulaire, les proportions entre les glomérules et les tubes. Ainsi, considérant leur capacité de réabsorption vs-à-vis du glucose, GOVAERTS est amené à distinguer des « néphrons faibles » et des « néphrons forts » (fig. 3), et cette conception va s'avérer particulièrement féconde.

a) D'une part, il est possible, comme l'ont fait SMITH, puis REUBI, d'évaluer par le calcul la capacité de réabsorption de chaque néphron, et de construire ainsi des courbes de répartition de fréquence du pouvoir réabsorbant des tubuli :

En effet, si l'on admet que chaque néphron reçoit une égale fraction du flux glomérulaire, la dérivée $\frac{dy}{dx}$ (y = débit glucosé-

minute ; x = glycémie), divisée par la filtration glomérulaire F , indique le pourcentage de néphrons saturés, selon la formule

$$\frac{d. UV/d. P}{F} \times 100$$

de même, la dérivée seconde $\frac{d^2y}{dx^2}$, divisée par la filtration,

indique (en pourcentage du nombre total de néphrons), combien de néphrons supplémentaires sont saturés pour une augmentation quelconque du taux de glucose sanguin. On obtient ainsi, pour la dérivée seconde, une courbe en cloche qui, dans un cas idéal, serait une courbe de GAUSS (fig. 3).

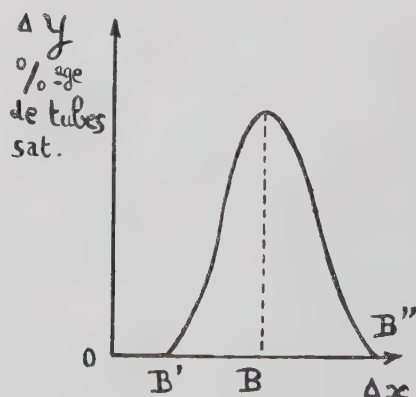


FIG. 3

Une telle courbe reflète la dispersion de l'activité tubulaire : nous y trouvons trois points caractéristiques : B' , B et B'' .

b) D'autre part, si nous reprenons le schéma exprimant l'excrétion réelle du glucose en fonction de la glycémie, nous y retrouvons les 3 points caractéristiques : B' , B et B'' , dans le même ordre (fig. 4).

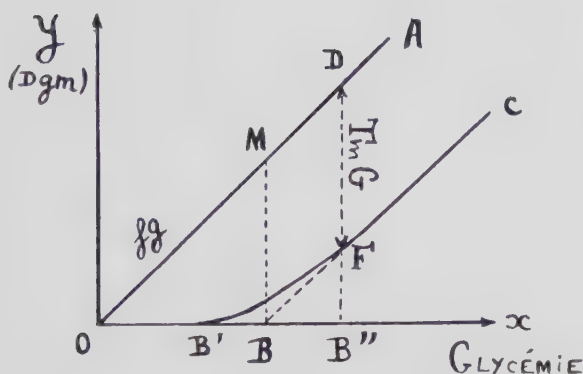


FIG. 4

Tant que la glycémie demeure inférieure à OB' , l'urine ne contient pas de sucre, chaque néphron le réabsorbant intégralement, à partir de la fraction du flux glomérulaire qu'il reçoit.

A la glycémie OB' , les tubes les plus faibles sont saturés : la glycosurie apparaît, mais le pouvoir rénal *global* de réabsorption du glucose est loin d'être saturé. En effet, lorsque le taux de glucose sanguin augmente progressivement de B' à B'' , la quantité de sucre réabsorbé augmente également : à chaque progression de l'hyperglycémie, de nouveaux néphrons sont saturés.

A la glycémie B'' , le tube le plus fort est à son tour saturé, la quantité de sucre réabsorbé atteint alors sa valeur maxima (FD - fig. 4), qui est la TmG de SMITH : à partir de B'' , la réabsorption est constante (et égale à la TmG), pour n'importe quelle augmentation ultérieure du taux de glucose sanguin : FC est parallèle à OA (fig. 4).

c) Ainsi, à la lueur de la théorie d'inégalité fonctionnelle des tubes contournés, les déductions mathématiques rejoignent la réalité ; les 3 points caractéristiques B' , B et B'' , répondent à 3 valeurs de la glycémie qui méritent le nom de seuil.

— Un « seuil d'apparition de la glycosurie » (B') ou « seuil minimum de saturation » : glycémie pour laquelle les néphrons les plus faibles sont saturés.

— Un « seuil maximum de saturation » (B'') : glycémie pour laquelle la capacité de réabsorption des néphrons fonctionnellement les plus robustes est à son tour saturée.

— Un « seuil moyen de saturation » (B) : c'est le point où l'extrapolation de la droite FC (fig. 4) coupe l'axe des abscisses ;

il correspond au seuil de SHANNON et FISHER ; c'est un seuil théorique, exprimant le taux de glucose sanguin pour lequel la capacité de réabsorption de tous les néphrons serait saturée si cette capacité était uniforme, et égale à la moyenne statistique des capacités individuelles réelles, ou, ce qui revient au même, au rapport :

$$\frac{\text{somme des capacités individuelles}}{\text{nombre de néphrons}}$$

Ce seuil moyen, improprement nommé « seuil maximum » par GOVAERTS et MULLER en 1939, est d'un grand intérêt pratique :

1) il représente la valeur qui doit être soustraite du glucose sanguin pour calculer l'excrétion du glucose par la formule de SHANNON et FISHER :

$$G \text{ excrété} = (G \text{ sanguin} - \text{seuil moyen}) \times fg$$

2) c'est également la quantité de glucose qui est réabsorbée à partir de chaque centimètre cube de filtrat glomérulaire lorsque la capacité des néphrons à réabsorber le glucose est complètement saturée.

3) il est aisément mesurable, puisqu'on peut déduire sa valeur de toutes les mesures de l'excrétion glucosée : il suffit

- que la filtration glomérulaire soit déterminée,
- que la glycémie soit suffisamment élevée pour saturer complètement la capacité globale de réabsorption (TmG de SMITH).

4) il va permettre au clinicien d'apprécier par un chiffre la valeur globale des possibilités réabsorbantes des tubuli.

VI. — LA MESURE DE LA FILTRATION GLOMERULAIRE, DE LA TmG ET DU SEUIL EN CLINIQUE HUMAINE.

Ainsi précisées, les lois régissant le mécanisme de l'excrétion glucosée devaient s'avérer applicables à l'homme, fournissant ainsi un moyen d'investigation de la réabsorption tubulaire du glucose dans les conditions normales et les états pathologiques.

Il suffit d'examiner le graphique n° 4 (construit, nous l'avons dit, à partir de données expérimentales) pour voir qu'il est possible de mesurer la filtration glomérulaire, le seuil et la TmG si la glycémie est portée à des taux suffisamment élevés.

1. — En 1948, GOVAERTS, LAMBERT, LEBRUN et HEINZELIN DE BRAUCOURT y parviennent par injection intra-veineuse de glucose. 100 grammes dans 400 centimètres cubes d'eau distillée, en 10 minutes. Après la fin de l'injection commence une série de 5 prélèvements sanguins (pour dosage de la glycémie), encadrant 4 récoltes d'urines. Ces échantillons urinaires sont prélevés par sondage, chaque collecte est complétée par un lavage vésical. Les auteurs obtiennent ainsi 5 taux décroissants de glucose sanguin, et les débits urinaires de glucose correspondants. La glycémie est titrée par la méthode de SHAEFFER-HARTMANN ; le sucre urinaire par le procédé de BÉNÉDICT. Pour vérifier l'exactitude de l'épreuve, la clearance glomérulaire est mesurée par l'hyposulfite de soude. Les auteurs parviennent ainsi aux résultats moyens suivants (portant sur 17 malades atteints d'affections diverses, à l'exclusion de maladies rénales).

— Filtration glomérulaire : mesurée par le thiosulfate :

107,3 cc/minute, mesurée par le glucose: 105,6 cc/minute

→ TmG = 250 mgr/minute

— seuil moyen : 2 gr. 30 ‰.

Ce travail montre :

a) que la mesure de la filtration glomérulaire par le glucose offre une précision comparable à celle du procédé à l'hyposulfite de soude.

b) qu'aux glycémies élevées, l'excrétion glucosée-minute en fonction de la glycémie est une droite, dont le point d'intersection avec l'axe des abscisses permet de déterminer le seuil moyen et la TmG. (fig. 5).

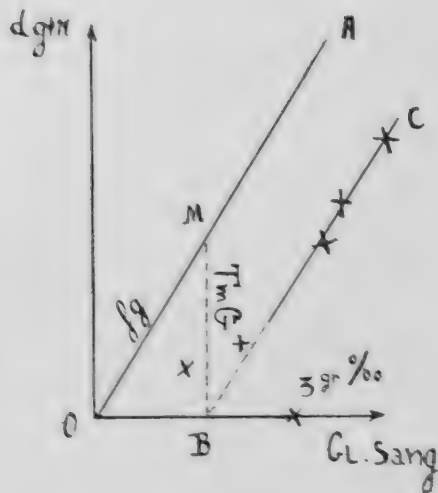


FIG. 5

Il est intéressant de remarquer que le seuil moyen est égal au rapport $\frac{TmG}{\%}$.

Mais, insistent GOVAERTS et ses collaborateurs, « il y a lieu d'être prudent si l'on veut exprimer la valeur du seuil et de la TmG : on ne peut calculer ces deux constantes avec une sécurité suffisante que si les points expérimentaux exprimant l'excretion glucosée en fonction de la glycémie tombent sur une même droite. Pour cela, il est nécessaire de porter rapidement la concentration sanguine de glucose à des taux très élevés, et d'effectuer au moins 3 prélèvements de sang et d'urines avant que la glycémie soit redescendue au-dessous de 3 gr litre ».

Grâce à ce travail, « l'épreuve de GOVAERTS » pouvait prendre place parmi les méthodes d'exploration rénale applicables à la clinique humaine.

2 - De nouvelles recherches sont venues compléter ces premiers résultats :

A - Valeur de la TmG et du seuil chez le sujet normal.

En 1949, GOVAERTS et LAMBERT donnent comme chiffres normaux :

TmG : 250 mg/min.

— Seuil moyen de saturation : 2 gr. 30 %.

— Seuil d'apparition : 1 gr. 70 %.

En 1950, REYRI, reprenant le travail de GOVAERTS, obtient les résultats suivants chez les sujets sains :

- TmG : 300 mgr/minute.
- Seuil moyen de saturation : 2 gr 44 %.
- Seuil d'apparition : 1 gr. 80 %.

CORCORAN, FRIEDMAN (aux U.S.A.), NIELSEN, EKEHORN, confirment ces chiffres. Quant à SMITH, il donne comme valeur de la TmG : chez l'homme 375, et chez la femme 303.

B) La même année, SMITH démontre la *constance de la TmG* chez l'homme dans une foule de conditions expérimentales.

En 1951, PITTS, THOMPSON et BARRETT confirment cette remarquable fixité de la TmG. Leurs expériences portent sur des chiens dont la filtration glomérulaire est réduite à volonté par différents procédés : cathétérisme de l'artère rénale pour y réduire la pression sanguine, déshydratation par injections répétées de diurétiques mercuriels, etc... Or malgré des diminutions de la clearance de 50 %, la TmG ne varie pas.

Ce résultat est très important : il montre que la TmG mérite de prendre place *parmi les grandes constantes physiologiques* de l'organisme. Il réduit à néant l'objection de HENRIE, pour qui l'administration intraveineuse de glucose ne détermine que la TmG « *actuelle* » du rein au cours de l'épreuve, et ne permet pas d'en déduire sa capacité « *réelle* » de réabsorption glucose. Bien plus, même en admettant que la clearance glomérulaire *soit* constante pendant l'épreuve, nous savons désormais que les valeurs du seuil et de la TmG seront cependant déterminées en toute sécurité. On restie. GOVAERTS a remarqué la relative constance du flux glomérulaire au cours de chacun de ses tests.

3. - D'autres critiques ont été formulées à l'égard d'une méthode qui, ne l'oublions pas, aboutit à des résultats numériques par l'intermédiaire d'une construction mathématique. Ces critiques analysent rapidement, et voient qu'il est possible, par une technique appropriée, de réduire la marge d'erreur et d'obtenir les chiffres avec une précision suffisante (supérieure, par exemple, à celle du dosage de l'urée par l'hypobromite de soude).

A) Lorsque la glycémie est par exemple à 5 gr 500, le chiffre d'excrétion glucosée minute correspond à 150 mgr. Si la portion d'urine a été en effet collectée sur une période de plusieurs minutes (soit 10 minutes) : Si donc la concentration de cette urine en glucose est 30 mgr cc, et si nous avons recueilli 150 cc d'urine, nous disons, par approximation, qu'au moment du prélèvement sanguin (effectué au milieu de la période).

la diurèse/minute était $\frac{150 \text{ cc}}{10}$, ce qui donne un débit urinaire/minute de glucose de $\frac{150 \times 30}{10} = 450 \text{ mgr/minute}$.

Il est donc évident qu'il ne s'agit que d'une approximation, puisque l'on admet que la diurèse-minute et le débit glucosé sont restés constants pendant 10 minutes.

a) Mais SMITH a montré que, lorsque la glycémie augmente, l'élimination urinaire du glucose ne croît qu'après un certain intervalle de temps : cet « effet-retard », ce temps de latence, a été appelé par SMITH « l'espace mort », et évalué expérimentalement à 1 minute.

Il est donc possible d'augmenter la précision des résultats en tenant compte de cet espace mort : il suffit pour cela de construire un graphique représentant la marche de l'épreuve (fig. 6) : les glycémies et les débits glucosés/minute en ordonnées, les minutes en abscisses. Une simple lecture avec décalage d'une minute entre la glycémie et le débit glucosé dans l'urine permet la correction : c'est ce chiffre corrigé qui sera porté sur le schéma définitif, représentant l'excrétion glucosée.

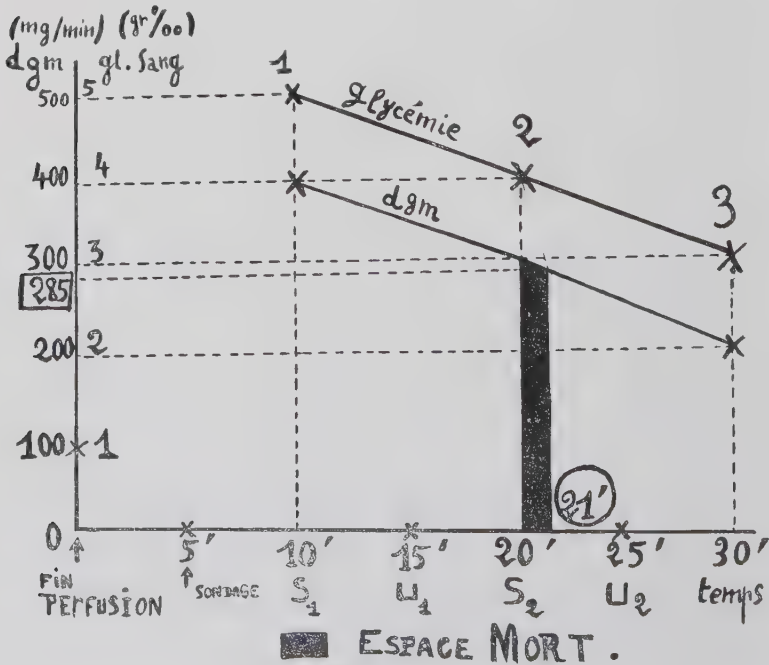


FIG. 6

Prenons l'exemple concret de la Fig. 6.

La glycémie n° 2 est 4 gr, le Dgm moyen de cette période est 300 mgr/minute. En tenant compte de l'espace mort (1 minute), le Dgm moyen « corrigé » sera (21^{me} minute) : 285 mgr/minute. Il est évident qu'il conviendra de répéter la même correction pour chaque « période de clearance ».

b) Il est également possible d'étudier l'excrétion glucosée sur des périodes plus courtes (8 et même 6 minutes au lieu de 10). La marge d'erreur entre le Dgm réel et le Dgm moyen est ainsi réduite. Donc, il faut tenir compte de l'espace mort, et étudier de courtes périodes.

B) - Par sa longueur et sa relative complexité, l'épreuve est en elle-même une source d'erreurs multiples, du fait des prélèvements répétés de sang et d'urines. Seule une technique soigneuse permet d'éviter une addition de trop nombreuses inexactitudes qui aboutiraient à l'échec. En particulier, il faut insister sur le « minutage » rigoureux de toutes les opérations : (prélèvements sanguins, récoltes des urines) et sur l'importance du lavage vésical, sans lequel le glucose urinaire est incomplètement recueilli.

C) - Même en s'entourant de toutes les précautions, les points expérimentaux obtenus ne tombent pas toujours exactement sur une même droite : l'application de la méthode des moindres carrés permet alors d'établir la pente probable de la droite correspondant le mieux à la moyenne des points expérimentaux, selon la

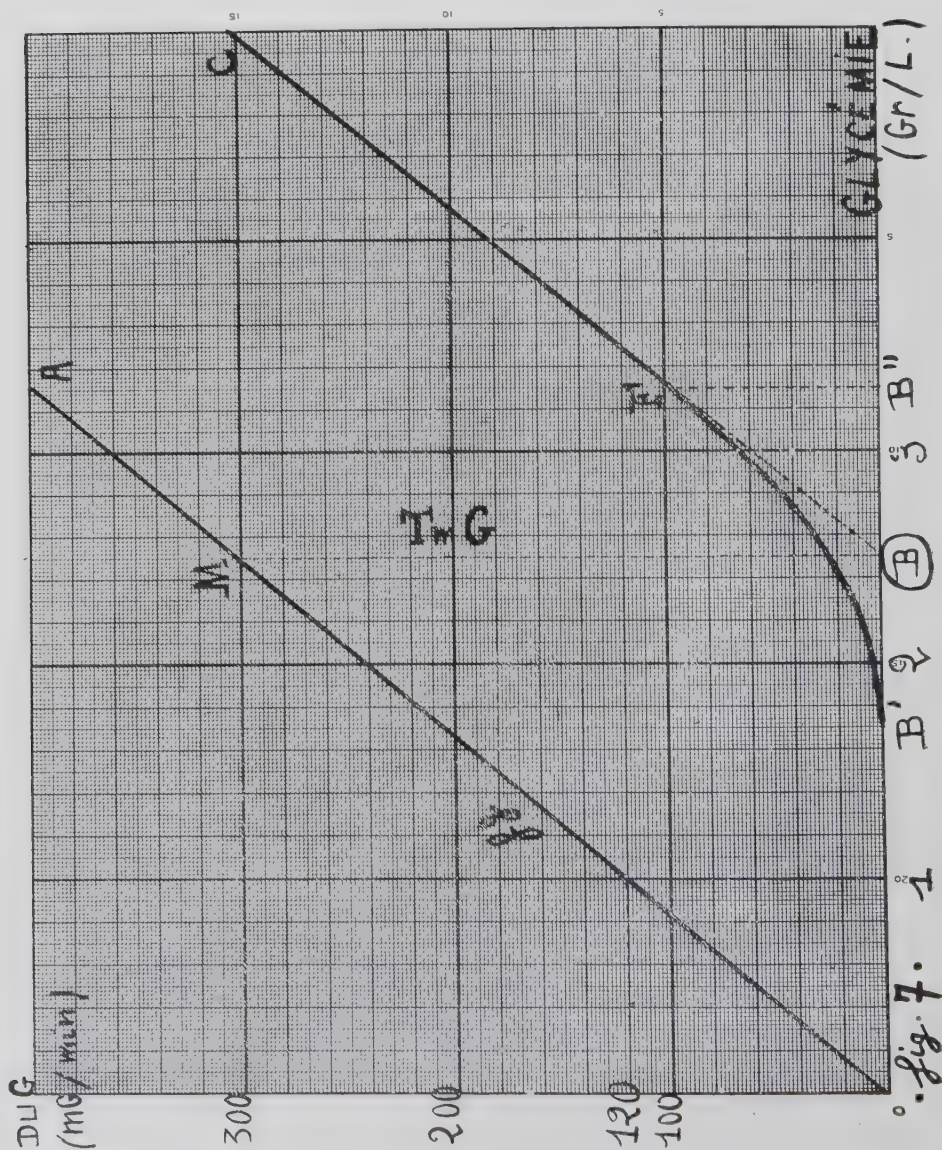
$$\text{formule générale } m = \frac{\sum xy}{\sum x^2}$$

pour une droite répondant à l'équation $y = mx$ (dans le cas présent, y est la TmG, et x la filtration glomérulaire).

Il faut également ne pas perdre de vue que la marche de l'excrétion glucosée en fonction de la glycémie n'affecte la forme d'une droite que pour les taux de glucose sanguin *élevés*. De nombreux auteurs ont, après GOVAERTS, montré la nécessité d'une perfusion rapide, seule capable de déborder la capacité de réabsorption des tubes.

Nous reviendrons d'ailleurs sur plusieurs de ces points dans la deuxième partie de ce travail, en analysant la technique de l'épreuve.

Pour clore cette mise au point sur les acquisitions récentes ayant trait à l'excrétion rénale du glucose, nous donnons le schéma idéal, figurant la courbe-type de l'élimination glucosée en fonction de la glycémie : les valeurs de la TmG, de la filtration glomérulaire et des différents seuils qui sont portées sur ce graphique reflètent, de l'avis de tous les auteurs, le comportement rénal normal à l'égard du glucose. Elles nous serviront de base dans l'interprétation des cas pathologiques.



Filtration glomérulaire ; 120 cc/minute

- TmG : 300 mgr/minute
- Seuil moyen de saturation : 2 gr, 50 ‰
- Seuil d'apparition : 1 gr, 70 ‰
- Seuil maximum de saturation : 3 gr, 30 ‰

CHAPITRE II

La technique utilisée

I - MARCHE DE L'ÉPREUVE.

— Après un prélèvement sanguin pour titrage de la glycémie-témoin, on prie le malade — à jeun depuis la veille — d'uriner pour permettre la recherche et le dosage éventuel du glucose excrété avant le test.

— Mise en place d'une perfusion intra-veineuse rapide de 320 à 350 cc de sérum glucosé à 30 % : 100 à 120 gr. de glucose doivent ainsi être administrés en quinze minutes environ.

— Dès la fin de la perfusion, sondage vésical, complété par un lavage abondant au sérum physiologique convenablement tiédi : le liquide recueilli (urine et sérum de lavage) est rejeté. La sonde vésicale sera laissée en place pendant toute la durée de l'épreuve.

L'heure de la fin du lavage est soigneusement et *exactement notée* : soit to, à la seconde précise où un nouvel urinal propre et sec recueille les urines.

4 minutes après (t + 4) : prélèvement sanguin (S 1), dans une veine du pli du coude ou la veine fémorale, à l'aide d'un trocart à biseau court : cette opération effectuée, le trocart, muni de son mandrin préalablement hépariné, sera laissé en place en vue des glycémies ultérieures.

— 4 minutes après (t + 8), l'urine émise est recueillie pour dosage de la glycosurie (U1) : le volume collecté est noté très exactement. Un lavage vésical abondant, commencé 1 minute 1/2 avant la fin de la période de 8' étudiée, aura permis d'entraîner les gouttelettes d'urine qui pourraient demeurer sur les parois de la vessie. Le volume de diurèse noté concerne évidemment, en plus

de l'urine réellement émise, le liquide du lavage. L'urinal utilisé est aussitôt rincé à l'eau distillée et séché : un autre reçoit l'urine de la deuxième période qui commence.

— 4 minutes après ($t+12$) : nouveau prélèvement sanguin (S2) pour glycémie.

— 4 minutes après ($+16$) : lavage vésical et collecte de l'échantillon d'urine (U2), dont le volume est noté.

— Prélèvements sanguins et urinaires alternés se poursuivent ainsi, de 4' en 4', et dans les mêmes conditions, jusqu'à ce que l'on dispose de 5 à 6 échantillons de sang, encadrés par les prélèvements urinaires correspondants.

Remarques.

1° GOVAERTS préconise l'administration orale de 100 gr de sirop de glucose, 15 à 30 minutes avant la perfusion : nous avons opéré ainsi chez le tiers environ de nos malades. Puis, une perfusion rapide nous ayant paru capable de saturer largement, et à elle seule, les capacités de réabsorption des tubes contournés, nous avons supprimé cette ingestion préalable de glucose : comme nous le verrons, les taux de glycémies obtenus en cours d'épreuve ne nous ont pas semblé en souffrir.

2° Par contre, l'administration intra-veineuse de glucose doit être *très rapide* : GOVAERTS conseille même d'opérer en 2 temps : une injection à la seringue de 40 à 60 cc de la solution glucosée précède alors la perfusion.

Nous nous sommes contentés, dans tous les cas, d'un goutte-à-goutte dont le rythme, très rapide pendant les 5 premières minutes, était ensuite réduit.

3° Cette perfusion est remarquablement supportée : elle entraîne tout au plus une céphalée discrète et de courte durée ; quelques malades ont signalé des nausées.

4° Lors des premières épreuves, nous laissons écouler 5 à 10' entre la fin de la perfusion et le début (t_0) de la première période urinaire. Plusieurs fois, la glycémie est retombée si rapidement à moins de 3 g ‰ (dès le troisième prélèvement) qu'il ne nous a pas été possible de construire le graphique avec une sécurité suffisante. Nous avons alors convenu de pratiquer le sondage et le lavage vésical de départ *dès la fin de la perfusion*.

5° A ce propos, nous insistons, une fois encore, sur l'importance de lavages vésicaux abondants et répétés à chaque collecte d'urine : 3 ou 4 épreuves se sont déroulées, pour des raisons diverses, sans lavage de vessie : or, les points expérimentaux obtenus dans ces conditions *ne nous ont jamais permis* d'établir la droite dont seule la pente donne les valeurs de la TmG et du seuil.

6° Dès le début de la perfusion, la diurèse devient très abondante, atteignant des taux de 10 à 30 cc par minute ; elle décroît ensuite progressivement vers la fin de l'épreuve.

7° Prélèvements sanguins et urinaires peuvent se succéder non pas de 4 en 4', mais toutes les 3' : des périodes urinaires courtes permettent, nous l'avons vu, une précision plus grande.

En tout cas, un chronométrage rigoureux de toutes les opérations est indispensable. Toute erreur de temps va retentir sur le calcul de l'excrétion glucosée par minute, faussant ainsi l'une des coordonnées. Il importe, aussi, que chaque prélèvement sanguin se situe au milieu de la période urinaire correspondante.

II - LES DOSAGES DU GLUCOSE SANGUIN ET URINAIRE.

Nous avons écarté toutes les micro-méthodes applicables au sang capillaire.

D'autre part, nous nous sommes efforcés de choisir des tests parallèles pour le sang et les urines.

Pour ces raisons, les dosages de glucose ont été effectués, après défécation Sulfo-Tungstique :

— dans le sang, par la méthode de FONTÈS et THIVOLLE.

— dans l'urine, par le procédé de Gabriel BERTRAND.

Les deux techniques comportent en effet la réduction d'une liqueur cupro-alkaline, et un dosage en retour par le permanganate de potasse.

Les taux de glycosurie obtenus sont considérables : sans l'apport du liquide de lavage vésical, complété par des dilutions appropriées, la concentration urinaire en sucre serait largement en dehors des limites du dosage.

Les chiffres de glycémie observés sont également élevés : en moyenne, la flèche d'hyperglycémie se situe entre 5 g et 6 g 5 ‰, mais peut atteindre, si la glycémie à jeun est déjà accrue, des taux plus considérables encore : 8 g 32 ‰ chez un de nos malades (premier prélèvement), 8 g,03 chez un autre.

C'est d'ordinaire lors du premier prélèvement que la concentration sanguine du glucose est la plus forte : parfois, le clocher ne s'est placé qu'au deuxième et même au troisième prélèvement.

Enfin, chez un malade qui présentait une glycosurie importante sans hyperglycémie à jeun, la glycémie n'a pu, au cours de l'épreuve, s'élever au-dessus de 3 g ‰.

III - CONSTRUCTION DU GRAPHIQUE - EXPRESSION DES RÉSULTATS.

1) Connaissant la teneur de l'urine en glucose (soit $N \text{ mgr/cm}^3$, le volume d'urine émis pendant la période considérée (soit $V \text{ cm}^3$), et la durée de cette période (soit t minutes), la quantité de glucose éliminée à chaque minute (ou « débit glucosé-minute », soit D_{gm}) se calcule aisément, et s'exprime par :

$$D_{gm} = \frac{V \text{ cm}^3 \times N \text{ mgr}}{t \text{ minutes}} = \frac{NV}{t} \text{ (en mg/minute).}$$

2) Un premier schéma, représentant les glycémies et les D_{gm} correspondants (fig. 6) en fonction du temps, est alors construit, pour permettre la correction nécessitée par l'espace-mort.

3) Le graphique définitif (fig. 7) est ensuite établi, en portant :

- sur les abscisses les glycémies (en gramme/litre),
- sur l'axe des ordonnées, les D_{gm} corrigés (en mgr/minute)

a) Les points correspondant aux glycémies élevées (supérieures à 3 g ‰) servent à tracer la droite FC ; aux glycémies plus faibles, cette droite s'infléchit en FB'.

- le point B' est le *seuil minimum*, ou seuil d'apparition de la glycosurie,
- la projection B'' du point d'inflexion F sur l'axe des abscisses donne le *seuil maximum* de saturation,
- le point d'intersection B de la droite FC prolongée et de l'axe des abscisses donne le *seuil moyen* théorique de saturation.

b) La parallèle à BC passant par l'origine des coordonnées (soit OA) représente, nous l'avons vu, le glucose filtré :

Le taux de la filtration glomérulaire, exprimé en $\text{cm}^3/\text{minute}$, se lit sur l'axe des ordonnées, en regard de la projection sur OA de la glycémie 1 ‰.

De même, la valeur de la TmG, exprimée en mg/minute, s'obtient sur l'axe des ordonnées, en regard du point M, projection sur OA du seuil moyen B.

4 - *En pratique*, il est rare d'obtenir d'emblée une construction aussi complète, c'est du moins l'impression que nous avons eu : et ceci pour plusieurs raisons, qu'il nous faut analyser brièvement.

a) Les points correspondant aux taux élevés de glucose sanguin (rappelons que 3 au moins sont nécessaires pour donner une sécurité suffisante) ne tombent pas toujours sur une même droite : la loi des moindres carrés, nous l'avons vu, trouve alors son application.

b) Il n'est pas toujours possible de déterminer le seuil maximum et le seuil d'apparition :

en effet, l'épreuve de GOVAERTS, avec sa perfusion, ses 6 prélèvements sanguins et urinaires, est déjà longue (1 h. 1/2 au moins) : on ne pourrait la prolonger qu'en s'exposant à des sources d'erreurs multiples ; de plus, sa trop grande complexité la rendrait alors d'application difficile : elle cesserait d'être un test utilisable en clinique, et perdrait toute sa valeur.

Or, pour déterminer avec une précision suffisante le point d'inflexion F (donc le seuil maximum), de très nombreux prélèvements seraient nécessaires, en particulier aux glycémies moyennes. De même, il faudrait poursuivre l'étude de la glycémie et de l'excrétion glucosée beaucoup plus longtemps pour saisir le seuil d'apparition du sucre dans l'urine. En fin d'épreuve, la glycémie est rarement inférieure à 2 g/litre, même chez un malade non diabétique.

Il est cependant possible de parfaire la construction de l'hyperbole B'F, en pratiquant un test complémentaire : le lendemain, par exemple, le malade est soumis à une épreuve d'hyperglycémie provoquée classique. Il suffit d'y adjoindre un sondage et des lavages vésicaux, ainsi que de chronométrer soigneusement toutes les opérations : nous avons utilisé cette méthode à plusieurs reprises.

Quant au seuil minimum, on peut le déterminer avec une précision suffisante, soit en répétant les épreuves d'hyperglycémie provoquée, soit par l'étude de la glycémie et des urines à différents moments de la journée, soit même en pratiquant un test

d'hypoglycémie provoquée lorsque la glycosurie persiste à des taux de sucre sanguin voisins de la normale.

Par contre, le seuil moyen est toujours facile à déterminer : or, nous connaissons également tout l'intérêt qu'il présente.

c) Chez 5 malades, soit environ 20 % des cas, les points obtenus s'écartaient trop de la ligne droite pour permettre de calculer la pente probable de l'excrétion glucosée par la loi des moindres carrés, sans que le contrôle rétrospectif du déroulement de l'épreuve et des calculs effectués lors des titrages nous ait permis de déceler une cause d'erreur manifeste. Les observations dont il s'agit ne seront évidemment pas rapportées dans ce qui va suivre.

Nous donnons, pour terminer (fig. 8), le graphique obtenu chez un des malades étudiés.

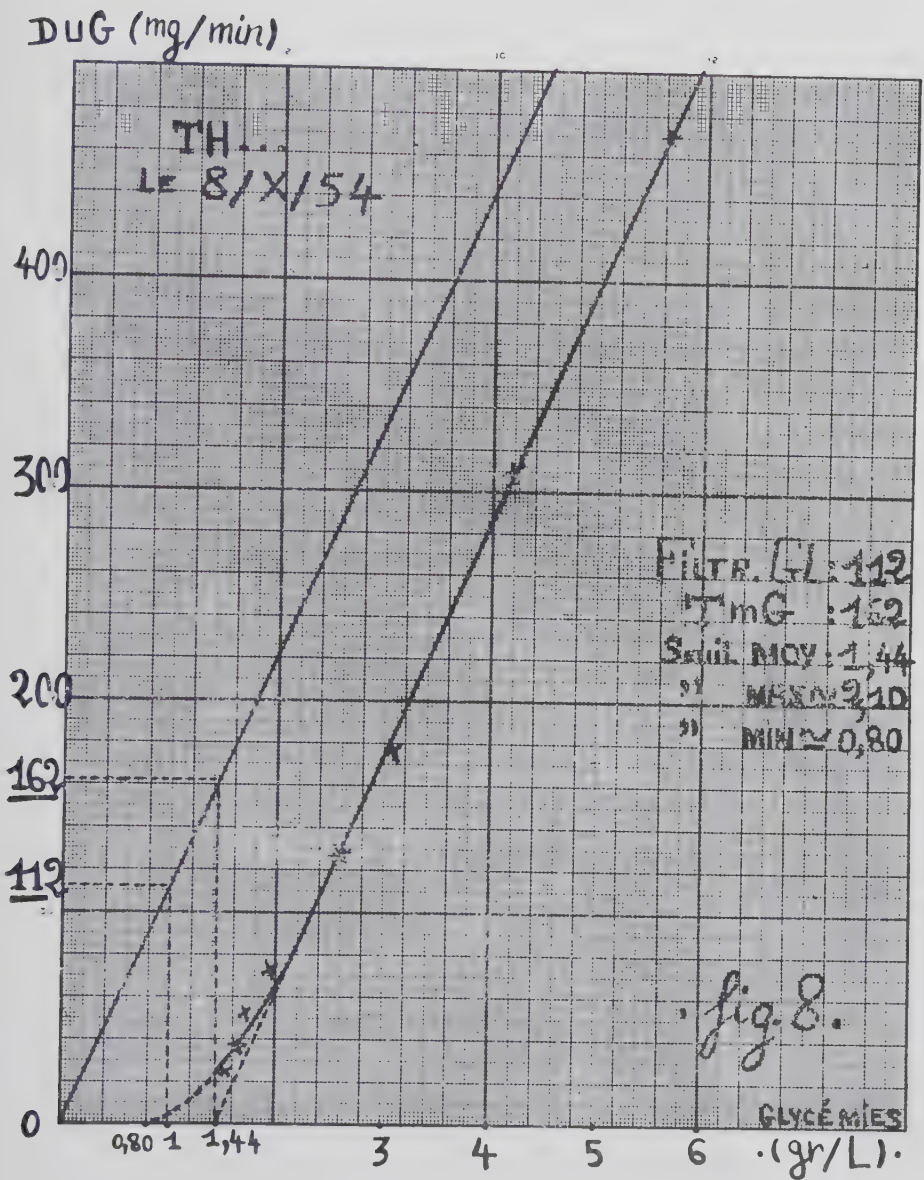


FIG. 8

CHAPITRE III

Observations

GROUPE A — Diabètes pancréatiques.

OBS. I - Service du Professeur Croizat - n° 8436/1953.

Mme M..., 23 ans.

Diabète insulino-instable avec larges capacités de réabsorption et seuil supérieur à la normale.

Antécédents : rien de particulier.

Début : en novembre 1952, par un amaigrissement considérable, une augmentation de l'appétit, une polyurie intense (jusqu'à 7 litres/24 heures). Ces troubles ayant fait découvrir le diabète, un traitement insulinique aussitôt entrepris améliore la scène fonctionnelle.

Séjour dans le service du Professeur Croizat en avril 1953 :

L'examen clinique est à peu près négatif, en dehors d'un nervosisme accentué et d'une petite hypertrophie thyroïdienne.

Bilan diabétique à l'entrée :

- glycosurie : 34 g/litre,
- traces d'acétone dans les urines,
- la réserve alcaline est abaissée à 39 volumes.
- la glycémie à jeun est à 3 g 2 %, le 3 avril.

Institution d'un traitement insulinique par 100 unités d'insuline ordinaire en 4 injections. Régime à 2.200 calories avec 150 g. d'hydrates de carbone. L'amélioration est immédiate.

Le 7 avril :

- La glycosurie a disparu.
- Les urines ne contiennent plus d'acétone.
- La réserve alcaline remonte à 56 volumes.
- La diurèse se stabilise à 2 litres par 24 heures.
- L'étude de la glycémie à différents moments de la

journée donne les résultats suivants :

TEMPS	GLYCÉMIE	GLYCOSURIE
8 h.	1 gr. 87	absence
15 h.	0 gr. 97	absence
18 h.	1 gr. 32	absence

Le 11 avril 1953, la malade est mise à 40 unités d'insuline-retard à 7 heures, plus 20 unités d'insuline ordinaire à 19 h.

Le 14 avril, devant une brusque recrudescence de l'élimination urinaire du sucre (39 gr. ‰, soit 92 gr./24 heures) et la réapparition d'acétone dans les urines, on revient à l'insuline ordinaire : 80 unités en 3 injections.

Le 19 avril :

Glycémie à jeun : 3 gr. 22.

Glycosurie : 4 gr. 3 ‰.

Diurèse : normale.

Urée sanguine : 0,32 ‰.

Le 20 avril : épreuve de GOVAERTS.

Perfusion de 375 cc. de sérum glucosé en 15 minutes.

Glycémie « témoin » : 2 gr. 03 ‰ - glycosurie : traces.

Résultats :

Clearance glomérulaire : 118 cm³/min.

TmG : 320 mg/min.

Seuil moyen de saturation : 2 g. 70 ‰.

Seuil d'apparition : 1 gr. 92 ‰.

OFS. n° 11 - Service du Professeur Croizat - n° 8319/1953.

CA.... 32 ans.

Diabète de gravité moyenne avec déficience discrète de la réabsorption tubulaire.

Antécédents : traumatisme crânien en 1944, déclenchant une polyurie discrète et isolée.

Début réel : en 1946, augmentation considérable de l'appétit, amaigrissement, soif intense. En même temps, la polyurie s'accroît ; apparition d'une glycosurie.

Depuis 1946 et jusqu'à l'hospitalisation de février 1953, le malade se soumet à son régime d'une manière très irrégulière, s'adonne à la boisson et souffre de crises de furonculose répétées.

Hospitalisation en février 1953.

À l'entrée : le malade (qui est à 60 unités d'IPZ) accuse une polydipsie accentuée ; par contre l'appétit est normal. Polyurie diurne.

L'examen clinique décèle une polynévrite des membres inférieurs, au début, un éthylisme marqué, un état général médiocre.

Bilan hépatique :

— Protides totaux : 80 gr.

— Rapport sérine/globuline : 0,98.

— Gros : 7,5.

— Mac Lagan : 7,2 (positif).

— Hanger : + + +.

— Cholestérol : 2 g. 10 ‰.

Hymans Van Den Berg : normal.

Bilan diabétique :

- a) avec 60 unités d'insuline-protamine-zinc/24 h. :
 - Acétonurie intermittente.
 - Réserve alcaline normale.
 - La glycémie matinale est normale (5 contrôles), mais une étude des glycémies à différentes heures de la journée montre un taux de glucose sanguin s'élevant progressivement, pour atteindre 5 g./litre à 20 heures (2 contrôles).
 - La glycosurie est importante (moyenne : 48 g./litre, 240 g./24 heures).
 - b) Le malade est mis à 80 unités d'insuline ordinaire en deux injections :
 - La glycémie demeure élevée : de 2 g. 5 à 4 g. 5 ‰.
 - La glycosurie régresse, se stabilisant à 40 g./24 h.
- Persistance d'une polyurie importante (5 litres/24 h.) et de traces d'acétone dans les urines.

Bilan rénal :

- pas d'albuminurie,
- urée sanguine : 0,41 ‰.
- culot de centrifugation des urines normal.
- fond d'œil et tension artérielle normaux.

Epreuve de Govaerts pratiquée le 14 mars 1953.

Perfusion de 420 cc. de sérum glucosé à 30 ‰.

Résultats :

- Clearance glomérulaire : 124 cc./min.
- Seuil moyen de saturation : 1 gr. 82 ‰.
- TmG : 226 mg/min.

OBS. n° III - Service du Professeur Croizat - n° 2952/1952 - PE..., 17 ans.

Diabète bénin avec glycosurie importante - Déficit global de la réabsorption du glucose.

Antécédents : sans rien de particulier.

Début : en octobre 1952, par la découverte d'une glycosurie importante lors d'une visite médico-scolaire : 68 gr. ‰.

Premier séjour dans le service en octobre et novembre 1952.

- L'appétit est normal ; le malade n'a pas maigri. Par contre, polyurie nette.
- *L'examen clinique* à l'entrée est négatif.
- La glycémie matinale oscille entre 2 gr. et 2 gr. 30 ‰.
- La glycosurie se maintient entre 45 gr. et 70 gr./litre ; en moyenne, 55 gr./litre.
- La réserve alcaline est normale.

Instauration d'un traitement insulinique (40 u. d'I.P.Z.), régime large. La glycémie baisse, mais la glycosurie paraît rebelle.

Le malade est revu en consultation en décembre :

- glycémie : 1 gr. 17 le 18 décembre ; 1 gr. 55 le 29 décembre.
- glycosurie constamment supérieure à 25 gr./litre.

Deuxième séjour en février 1953 :

- Déséquilibre dans les suites d'une angine.
- Réserve alcaline abaissée à 40 volumes, traces d'acétone dans les urines.

Abandon de l'I.P.Z. ; on passe à 30 u. de diinsuline-novocaïne. La glycémie matinale (2 gr. 37 à l'entrée) s'abaisse rapidement aux alentours de 1 gr. 50 ; la réserve alcaline remonte, mais la glycosurie reste stable (de 30 à 45 gr./litre).

Troisième séjour : juillet 1953, à la suite d'un malaise hypoglycémique le 30 juin.

- Reprise pondérale de 3 kg.
- Glycémie stabilisée entre 1 gr. 30 et 1 gr. 60.
- Glycosurie : de 25 gr. à 45 gr./litre.

A la fin de l'année 1953, le malade est soumis à différents contrôles de la glycosurie chaque fois qu'il se présente à la consultation : pour cela, le malade urine dès la fin du prélèvement sanguin.

Résultats :

- 1^{er} novembre 1953 : glycémie à jeun 0 gr. 81 ; glycosurie (échantillon urinaire émis au même moment) : 12 gr./litre.
- 12 novembre 1953 : glycémie : 1 gr. 10
glycosurie : 49 gr. 50.
- 24 novembre 1953 :

TEMPS	GLYCÉMIE	GLYCOSURIE
8 h. 30	1 gr. 60	56 gr./Litre
11 h. 30	1 gr. 27	47 gr./Litre
17 h. 30	1 gr. 72	51 gr./Litre
22 h.	1 gr. 38	50 gr./Litre

Le malade est alors à 40 unités d'I.P.Z. : devant cette persistance d'une glycosurie dont l'importance contraste avec le taux modéré du glucose sanguin, on émet l'hypothèse d'un abaissement du seuil minimum : *le malade est réhospitalisé en janvier 1954*, en vue d'un test de GOVAERTS.

A l'entrée :

- La glycémie matinale varie peu : de 0 gr. 92 à 1 gr. 41 ; moyenne : 1 gr. 25 (5 dosages).
- La glycosurie oscille entre 14 gr. et 25 gr./litre.

Bilan rénal :

- diurèse : 2.000 cc./24 h.
- pas d'albuminurie,
- sédiment urinaire normal,
- urée sanguine 0 gr. 35.

Protides totaux : 63 gr. - rapport S/g : 2,3.

Cholestérol : 2 gr. 30 ‰.

Le 28 janvier 1954 : test de GOVAERTS.

Perfusion de 320 cc. de sérum glucosé en 16 minutes.

Témoins : glycémie 0 gr. 97 - glycosurie : traces.

Résultats : clearance glomérulaire : 150 cc./min.

TmG : 210 mg./min.

Seuil maximum de saturation : 1 gr. 85 ‰.

Seuil moyen de saturation : 1 gr. 30 ‰.

Seuil d'apparition 5 0 gr. 90.

OBS. n° IV - Service du Professeur Croizat - n° 820/1951 - VA..., 49 ans.

Diabète bénin avec diminution de la capacité maxima de réabsorption du glucose et abaissement du seuil.

Antécédents : gastrite éthylique ; troubles hépato-vésiculaires.

Début en juillet 1951, par la découverte d'une glycosurie isolée.

En octobre de la même année, amaigrissement sensible, asthénie, augmentation de l'appétit et de la diurèse.

Hospitalisation dans le service du Professeur Croizat en novembre 1951 (premier séjour).

Examen clinique :

- Etat général médiocre.
- Foie gros et douloureux.
- Ostéite du maxillaire inférieur et stomatite suppurée.

Bilan diabétique :

Glycosurie importante à l'entrée (74 gr./litre) ; hyperglycémie discrète (de 1 gr. 22 ‰ à 1 gr. 65 ‰). Pas d'acétonurie.

Le 17 novembre 1951 : hyperglycémie provoquée :

TEMPS	GLYCÉMIE
témoin	1 gr. 12
1 h.	2 gr. 37
2 h.	1 gr. 70
3 h.	1 gr. 32

Le malade est mis à 20 unités d'insuline-retard, auxquelles on adjoint, avec un régime large, une vitaminothérapie B2 et C :

on assiste alors à une amélioration clinique (normalisation de la diurèse) et biologique (glycémie à 1 gr. 40, glycosurie moyenne à 12 gr./24 heures).

En 1952, le malade est revu en consultation à intervalles réguliers : des contrôles répétés, effectués toujours à la même heure, donnent les résultats suivants :

— a) La glycémie oscille très peu et demeure à la limite des chiffres normaux : entre 0 gr. 78 ‰ et 1 gr. 12 ‰ (moyenne : 0 gr. 95 ‰ - 7 contrôles).

— b) La glycosurie est devenue intermittente et de taux modestes : de traces indosables à 13 gr./litre (moyenne 6 gr. 8/litre - 7 contrôles).

Et ceci malgré une diminution de la dose d'insuline (20 unités d'insuline-retard en janvier, 10 unités depuis mars).

Le 8 décembre 1952, épreuve de GOVAERTS :

Résultats :

- Filtration glomérulaire : 126 cc./min.
 - TmG : 170 mg./min.
 - Seuil moyen de saturation : 1 gr. 35 ‰.
 - Seuil d'apparition : ∞ 1 gr. ‰.
-

OBS. n° V - Service du Professeur Croizat - n° 8133/1953 - Mlle FO..., 19 ans.

Diabète insulino-instable du jeune avec trouble de la réabsorption du glucose.

Antécédents : banaux.

Début : en novembre 1948 par un amaigrissement rapide, une polyurie et une glycosurie considérables.

En mai 1950 : coma diabétique. Un traitement insulinique est alors entrepris (80 u./24 h.).

Entrée dans le service, le 18 décembre 1952.

La malade accuse une soif intense, de la diarrhée, des nausées ; ne suit aucun régime.

L'examen clinique s'avère négatif.

Bilan diabétique :

- glycémie à jeun supérieure à 4 gr. (de 4 gr. 18 à 5 gr. ‰ ; valeur moyenne : 4 gr. 42 - 7 contrôles).
- diurèse à 2 litres environ/24 h.
- glycosurie : de 43 gr. à 90 gr./litre (96 gr. à 153 gr./24 h.).
- acétonurie.
- réserve alcaline : 30 volumes.

Le 4 janvier 1953 : on entreprend un traitement par insuline ordinaire (80 u.) et cocarboxylase (5 cg. par jour).

— La glycémie revient à 2 gr. 20 ‰, la glycosurie à 20 gr./Litre.

— La réserve alcaline augmente (46 volumes).

Le 14 janvier 1953, on passe à 100 unités d'insuline par jour (40 u. d'insuline-retard à 9 h., plus 2 x 30 unités d'insuline ordinaire, à 11 h. et 17 h.), espérant ainsi réduire totalement la glycosurie, et agir encore sur le taux du glucose sanguin. Or, après une normalisation transitoire à 1 gr. 20, la glycémie matinale s'avère stable à 3 gr.-3 gr. 50, et la glycosurie augmente à nouveau, atteignant les chiffres de 41 à 47 gr./litre. L'acétone a disparu des urines.

On décide alors une investigation de la TmG et du seuil dans ce diabète résistant et insulino-instable :

Le 18 janvier 1953, la glycémie matinale est à 4 gr. 37.

On envisage alors l'épreuve suivante : étude de la glycémie après injection d'insuline ordinaire, en encadrant chaque prélèvement sanguin d'une récolte d'urine, pour permettre l'étude des débits glucosés correspondants.

Le 19 janvier 1953, on étudie ainsi, à des intervalles d'une demie-heure, 4 « périodes de clearance » de 10 minutes, selon le schéma suivant.

Période « a » :

— 9 h. : injection de 40 unités d'insuline ordinaire.

— 9 h. 25: sondage et lavage vésical : l'urine recueillie est rejetée.

— 9 h. 30: sang n° 1.

— 9 h. 35: urine n° 1 (lavage vésical et collecte de l'échantillon, dont le volume est noté).

Période « b » :

— 9 h. 55: lavage vésical: l'urine recueillie est rejetée

— 10 h. : sang n° 2.

— 10 h. 05: urine n° 2 (lavage vésical et collecte).

— etc...

Résultats :

TEMPS	GLYCÉMIE	DÉBIT GLUCOSE/MINUTE
1/2 h.	4 gr. 1	216 mg./minute
1 h.	3 gr. 6	187 mg./minute
1 h. 30	3 gr.	142 mg./minute
2 h.	2 gr. 5	78 mg./minute

*Le 22 janvier 1953, le test précédent est complété par une nouvelle étude de la glycémie et des débits glucosés/minute : la glycémie à jeun se maintenant à un chiffre élevé, la perfusion de sérum glucosé est remplacée par une prise de 100 gr. de sirop de glucose *per os*, ce qui doit suffire à obtenir des taux de sucre sanguin largement supérieurs à 3 gr. ‰ : effective-*

ment, de 3 gr. 70 à la 30^e minute, la glycémie passe à 4 gr. 65 à la première heure, puis à 6 gr. 22 au bout de 1 h. 15 : comme pour l'épreuve précédente, l'urine est recueillie par sondage, fournissant 3 échantillons successifs.

Les données des 2 épreuves couplées sont portées sur un même graphique, et fournissent les résultats suivants :

- Clearance glomérulaire : 84.
 - TmG : 127.
 - Seuil moyen de saturation : 1 gr. 48 ‰.
-

OBS. VI. - Service du Professeur Croizat - n° 2.650/1948 et suiv.
Mme Fr..., 30 ans.

Diabète aggravé par une bacillose pulmonaire - glycosurie rebelle liée à un fléchissement du seuil d'apparition que compensent de larges capacités de réabsorption (seuil moyen supérieur à la normale).

Diabète découvert en 1944, s'accompagnant d'emblée d'une polyurie intense (7 litres/24 h.) et de troubles fonctionnels accentués contrastant avec un état général satisfaisant (amaigrissement minime, réserve alcaline normale, pas d'acétonurie).

Dès cette époque prédomine une discordance nette entre les taux de la glycémie (chiffre moyen 2 gr. 32) et une glycosurie massive (202 gr./24 heures avant traitement).

Le régime et l'insuline (40 unités) réduisent la glycémie à 1 gr. 50, la glycosurie à 70 gr. par jour. Reprise pondérale. La dose d'insuline, portée à 60 unités, stoppe même complètement la glycosurie pendant quelques mois.

En 1948, soudaine aggravation du diabète à l'occasion d'une lobite tuberculeuse excavée du sommet droit : malgré 80 unités d'insuline, la glycémie monte à 2 gr. 85, la glycosurie atteint 160 gr. par 24 heures ; apparition d'acétonurie.

Trois ans plus tard, une collapsothérapie efficace et un traitement prolongé par streptomycine ont stabilisé la bacillose ; l'état général est excellent. Le bilan diabétique est par ailleurs satisfaisant, une glycémie à jeun donnant même un chiffre de 1 gr. 25 sans glycosurie concomittente, et ceci à une période où toute injection d'insuline avait été suspendue à cause de fréquents malaises hypoglycémiques.

En 1952, aggravation soudaine du diabète, entraînant une reprise du traitement insulinique : 60 unités d'I.P.Z., puis 55 unités de diinsuline-75. La glycémie oscille entre 1 gr. 80 et 2 gr. 20 ‰, la glycosurie s'avère rebelle (de 55 gr. à 70 gr./litre, soit 95 à 106 gr. par 24 heures).

En janvier 1953 :

Pas de troubles fonctionnels - légère reprise pondérale.
L'examen clinique est satisfaisant ; pneumothorax droit conservé.

- La malade est alors traitée par 55 unités d'insuline-retard.

Ni albumine, ni acétone dans les urines. Urée sanguine : 0 gr. 32.

Le 7 janvier 1953 :

— glycémie à jeun : 1 gr. 82.

— glycosurie : 64 gr. par 24 heures.

Le 10 janvier :

TEMPS	GLYCÉMIE	GLYCOSURIE
10 h.	3 gr. 80	63 gr. ‰
11 h.	3 gr. 60	65 gr. ‰

Le 17 janvier : hyperglycémie provoquée.

TEMPS	GLYCÉMIE
Témoin	2 gr. 40
50 gr. de glucose <i>per os</i>	
1/2 h.	3 gr. 64
1 h.	3 gr. 80
2 h.	3 gr. 60

Le 27 janvier (avec 50 unités d'I.P.Z. et deux fois 10 unités d'insuline ordinaire), devant la discordance fréquente des taux de sucre sanguin et urinaire au cours de l'évolution de ce diabète, on procède à l'épreuve suivante :

TEMPS	GLYCÉMIE
8 h. 45	1 gr. 82 (1)
11 h. 45	2 gr. 12 (2)
14 h. 45	1 gr. 38 (3)
17 h. 45	0 gr. 90 (4)

TEMPS	GLYCOSURIE
13 h. 30	23 gr. 70 ‰ a
16 h. 30	19 gr. 75 ‰ b

Cette étude des glycémies et des glycosuries « fractionnées » mettant en évidence un abaissement sensible du seuil d'apparition (comparer les glycosuries a et b aux glycémies (3) et (4), on entreprend le 30 janvier *une épreuve de GOVAERTS*.

400 cc. de sérum glucosé sont perfusés en 10 minutes : la deuxième glycémie atteint le chiffre de 8 gr. 03 ‰. Administration de 30 unités d'insuline immédiatement après le prélèvement du quatrième échantillon urinaire ; on étudie ainsi deux nouvelles « périodes » après l'injection.

Résultats :

- Clearance glomérulaire : 70.
- TmG : 212.
- Seuil moyen de saturation : 3 gr./litre.
- Seuil d'apparition : impossible à déterminer exactement (baisse trop lente de la glycémie à la fin du test) ; il est certainement abaissé, ainsi qu'en font foi les contrôles antérieurs.

— Notons pour terminer, un bref séjour de la malade dans le service en mars 1953 : une nouvelle blambée de bacillose pulmonaire (bilatéralisation ; création d'un pneumothorax gauche) a entraîné un important déséquilibre du diabète : amaigrissement de 4 kg., RA à 48 volumes, acétonurie - glycémie aux alentours de 3 gr., glycosurie atteignant 150 gr./24 h. malgré 140 u. d'insuline quotidiennes.

GROUPE B — États prédiabétiques.

OBS. n° 1 - Service du Professeur agrégé Camelin - n° 1209/1952
Ro..., 20 ans.

Etat prédiabétique aglycosurique avec grande souplesse tubulaire.

Admis à l'hôpital Des Genettes le 6 novembre 1952, pour glycosurie découverte à l'incorporation.

Antécédents : Maladies de l'enfance ; chute d'un lieu élevé à 7 ans sans traumatisme crânien ; méningite cérébrospinale à 16 ans.

A l'entrée : la glycosurie n'est pas retrouvée. Par contre, le malade insiste sur une polydipsie considérable persistant depuis l'enfance ; il en situe le début dans les suites rapprochées de son accident. L'interrogatoire recueille également le récit de fréquents maux de tête (liothymies avec sueurs froides et vertiges) survenant en particulier le matin à jeun : ces troubles remonteraient également à la deuxième enfance ; enfin, plusieurs épisodes récents de furonculose.

L'examen clinique est négatif.

Bilan diabétique :

— Le 20 novembre 1952 : glycémie 1 gr. 25, pas de glycosurie. Diurese à 1.700 cc./24 h.

— Le 21 novembre 1952 : pas de sucre dans les urines de 8 h., 11 h., 13 h. et 16 h. Glycémie à jeun (8 h.) : 1 gr. 86.

Quatre épreuves d'hyperglycémie provoquée sont pratiquées chez ce malade. :

— Le 18 novembre - 50 grammes de glucose *per os*.

TEMPS	GLYCÉMIE	GLYCOSURIE
Témoin	2 gr. 01	néant
1 h.	3 gr. 99	»
1 h. 30	3 gr. 61	»
2 h. 30	3 gr. 47	»

— Le 27 novembre - 50 grammes de glucose *per os*.

TEMPS	GLYCÉMIE	GLYCOSURIE
Témoin	1 gr. 25	néant
1 h.	1 gr. 41	»
1 h. 30	2 gr. 16	»
2 h. 30	1 gr. 61	»

— Le 5 décembre - 150 grammes de glucose *per os*.

TEMPS	GLYCÉMIE	GLYCOSURIE
Témoin	0 gr. 94	néant
1 h.	1 gr. 50	»
1 h. 30	1 gr. 45	»
2 h. 30	1 gr. 32	»

— Le 19 décembre - 150 grammes de glucose *per os*.

TEMPS	GLYCÉMIE	GLYCOSURIE
Témoin	1 gr. 16	néant
1 h.	1 gr. 40	»
1 h. 30	1 gr. 37	»
2 h. 30	1 gr. 11	»

Le 10 décembre : une glycémie pratiquée au moment d'un malaise donne le chiffre de 0 gr. 78.

Bilan rénal :

— Diurèse entre 1.500 et 1.900 cc. par 24 heures.

— Pas d'albuminurie.

— Sédiment urinaire normal.

— Urée sanguine : 0 gr. 38.

— Élimination de la P. S. P. : 15^e minute : 45 %
de la 15^e à la 70^e minute : 25 %

— FO et TA : normaux.

Le 20 décembre 1952 : *épreuve de GOVAERTS*.

Per os : 100 gr. de glucose ; par voie veineuse : 330 cc. d'une solution glucosée à 30 %, en 25 minutes.

Résultats :

— Clearance glomérulaire : 108.

— TmG : 272.

— Seuil moyen de saturation : 2 gr. 45 ‰.

OBS. n° 11 - Service du Professeur Croizat -

MA..., 39 ans.

Etat prédiabétique avec glycosurie par abaissement du seuil rénal du glucose, mais TmG normal.

Antécédents : banaux.

Affection actuelle :

Découverte d'un glycosurie (13 gr. 40 ‰) à l'occasion d'une pleurésie en 1949.

En novembre 1952, troubles dyspeptiques évoquant un ulcus gastrique : le malade n'est pas hospitalisé, mais la glycosurie est à nouveau constatée.

Admis dans le service en février 1953.

A l'entrée : le malade signale toujours des douleurs épigastriques après les repas : appétit faible ; asthénie.

Examen clinique : entièrement négatif. Pas de confirmation radiologique d'ulcère.

Bilan diabétique :

— Diurèse normale (de 1.200 à 1.700 cc./24 h.).

— Glycosurie constante (16 contrôles), variant entre 12 et 31 gr. ‰ - moyenne : 17 gr. environ.

— Glycémie à jeun normale (5 dosages s'échelonnant entre 0 gr. 94 et 1 gr. 18).

Epreuves d'hyperglycémie provoquée : (50 gr. de glucose)

Le 13 février :

	GLYCÉMIE	GLYCOSURIE
à jeun	0 gr. 99	7 gr. 50
1 h.	2 gr. 37	36 gr.
2 h.	1 gr. 85	22 gr. 7
3 h.	1 gr. 11	?

Le 17 février :

	GLYCÉMIE	GLYCOSURIE
à jeun	1 gr. 18	4 gr.
1 h.	2 gr. 64	37 gr.
2 h.	2 gr. 20	42 gr.
3 h.	1 gr. 53	26 gr. 5

En résumé : Réponse de type prédiabétique - glycosurie constante impliquant un fléchissement du seuil.

Epreuve de GOVAERTS le 21 février 1953.

Résultats :

Clearance glomérulaire au glucose : 103.

TmG : 246.

Seuil moyen : 2.37.

OBS. n° III - Service du Professeur agrégé Camelin - n° 372/1953

Obs. VII de la thèse de J. KERLEAUX -

THE..., 36 ans.

Etat prédiabétique avec abaissement de la TmG et du seuil.

Antécédents : pleurésie en 1945 - Epididymite droite et névralgie sciatique en 1950.

Affection actuelle : découverte fortuite d'une glycosurie au début d'une hospitalisation (février 1951) pour dystonie neuro-végétative et asthénie.

Malade anxieux, accusant des troubles multiples : sudations, troubles digestifs, dyspnée d'effort, anorexie, etc...

Examen clinique : sujet nerveux ; éréthisme cardiaque. TA à 17/12. Petite hypertrophie thyroïdienne. Foie un peu augmenté de volume.

Bilan diabétique :

- Diurèse : 1.200 à 2.000 centimètres-cubes.
- Glycosurie permanente, variant de simples traces à 28 gr. ‰ (valeur moyenne : 8 à 10 gr. ‰ - 43 examens).
- Acétonurie minime et capricieuse en 1951.
- Glycémie matinale : 8 contrôles entre 0 gr. 98 et 1 gr. 42.

Etude des glycémies et glycosuries comparées dans la journée du 21 avril 1951 :

TEMPS	GLYCÉMIE	GLYCOSURIE
8 h.	1 gr. 31	3 gr. 40
11 h.	1 gr. 30	11 gr. 30
13 h. 30	1 gr. 36	5 gr. 50
16 h.	2 gr. 59	3 gr. 90

Epreuves d'hyperglycémie provoquée.

26 février 1951 (50 grammes de glucose).

TEMPS	GLYCÉMIE	GLYCOSURIE
Témoin	1 gr. 11	6 gr. 80
1 h.	2 gr. 63	59 gr. 20
1 h. 30	2 gr. 14	?
2 h. 30	2 gr. 29	56 gr. 75

23 avril 1951 (50 grammes de glucose).

TEMPS	GLYCÉMIE	GLYCOSURIE
Témoin	1 gr. 11	traces
1 h.	2 gr. 15	16 gr. 50
1 h. 30	2 gr. 33	?
2 h. 30	1 gr. 06	43 gr. 10

29 mai 1951 (150 grammes de glucose).

TEMPS	GLYCÉMIE	GLYCOSURIE
Témoin	1 gr. 20	4 gr. 50
1 h.	3 gr. 05	59 gr.
1 h. 30	2 gr. 90	?
2 h. 30	1 gr. 98	72 gr. 60

22 avril 1953 (50 grammes de glucose).

TEMPS	GLYCÉMIE	GLYCOSURIE
Témoin	1 gr. 24	23 gr. 75
1 h.	2 gr. 02	35 gr. 50
1 h. 30	1 gr. 46	?
2 h. 30	1 gr. 14	33 gr. 50

Diagnostic clinique : état prédiabétique avec abaissement du seuil.

Bilan rénal :

- pas d'albuminurie.
- urée sanguine : 0 gr. 57.
- sédiment urinaire : pas d'éléments anormaux.
- urographie intra-veineuse : bonne excrétion, image normale.
- clearance du mannitol : 112 cc./min.
- clearance de l'acide para-amino-hippurique : 597 cc./min.

Epreuve de GOVAERTS :

- clearance glomérulaire au glucose : 112.
- TmG : 160.
- Seuil moyen : 1,43.

GROUPE C — Lésions rénales avec glycosurie

OBS. n° I - Service du Professeur agrégé Camelin - n° 692/1954.

L..., 36 ans.

Glycosurie post-prandiale par abaissement du seuil sans anomalie de la capacité maxima de réabsorption.

Antécédents : fréquentes angines ; polynévrite éthylique en Extrême-Orient (en 1953).

Hospitalisé le 9 juin 1954 pour entérocolite métaamibienne et glycosurie.

Examen général : subictère conjonctival. Hépatomégalie.

TA : 15,5/10 ; tremblement marqué des extrémités ; aréflexie achilléenne gauche.

Bilan diabétique : glycosurie capricieuse et modérée (de 0 à 4 gr. 50 par litre).

Le 12 juin		GLYCOSURIE
urines de	8 h.	traces
	11 h.	0
	13 h.	2 gr. 20 ‰
	16 h.	traces

Donc : glycosurie post-prandiale faisant suspecter un abaissement du seuil : en effet, la glycémie à jeun s'avère normale (3 contrôles).

Le 30 juin : hyperglycémie provoquée (50 gr. de glucose).

TEMPS	GLYCÉMIE	GLYCOSURIE
Témoin	0 gr. 95	traces
1 h.	1 gr. 32	4 gr. 50
1 h. 30	1 gr. 19	2 gr
2 h. 30	1 gr. 01	0

Bilan rénal :

- diurèse normale (de 1.200 à 1.700 cc./24 h.).
- traces d'albumine dans les urines à l'entrée.
- le 16 juin, recherche de l'albuminurie à différentes heures de la journée :
 - à 8 h. : traces ; à 11 h. : 0 gr. 15 ‰ ; à 13 h. : traces ; à 16 h. : traces.
- sédiment urinaire : quelques polynucléaires non altérés.
- urée sanguine : 0 gr. 30.
- élimination normale de la Phénol-Sulfone-Phtaléine.

Epreuve de GOVAERTS :

- glycémie avant l'épreuve : 0 gr. 73 ‰. Pas de glycosurie.
- perfusion de 320 cc. de sérum glucosé en 15'.

Résultats :

- clearance glomérulaire au glucose : 96.
- TmG : 256.
- seuil moyen de saturation : 2 gr. 60.

OBS. n° II - Service du Docteur Guinet - n° 226/1952.

Mme DA..., 43 ans.

Glycosurie intermittente par abaissement du seuil. Léger déficit de la TmG.

Antécédents : sans rien de particulier.

Début : Octobre 1952 : découverte fortuite d'une glycosurie peu importante, à l'occasion d'une hospitalisation pour troubles digestifs de la série hépato-vésiculaire et diarrhée.

Hospitalisation à l'hôpital de l'Antiquaille d'octobre à décembre 1952.

A l'entrée : il n'est possible de relever aucun trouble fonctionnel évoquant le diabète.

L'examen clinique est négatif.

Bilan diabétique :

— La glycosurie est intermittente, et n'atteint, lorsqu'elle existe, que des taux peu élevés (5 à 10 gr./litre).

— La glycémie à jeun est constamment normale (0 gr. 70 à 1 gr. 12. Valeur moyenne : 0 gr. 93 ‰).

La malade est soumise à trois épreuves d'hyperglycémie provoquée, qui donnent les résultats suivants :

25 octobre 1952 :

TEMPS	GLYCÉMIE
témoin	0 gr. 93
Absorption de 50 gr. de glucose :	
1 h.	1 gr. 08
2 h.	0 gr. 93
3 h.	0 gr. 87

2 novembre 1952 :

TEMPS	GLYCÉMIE
témoin	0 gr. 75
Absorption de 50 gr. de glucose.	
1/2 h.	1 gr. 10
1 h.	1 gr.
2 h.	0 gr. 82

7 décembre 1952 :

TEMPS	GLYCÉMIE
témoin	0 gr. 70
Absorption de 50 gr. de glucose.	
1/2 h.	1 gr. 21
1 h.	1 gr. 22
2 h.	1 gr. 20
3 h.	1 gr. 10

L'aplatissement de la courbe d'hyperglycémie provoquée est donc manifeste.

Bilan rénal :

- pas d'albuminurie, diurèse normale.
- épreuve de concentration-dilution : 1030-1001.
- sédiment urinaire : normal.
- urée sanguine : 0 gr. 40.
- TA : 13/9 - FO normal.
- clearance glomérulaire (au mannitol) : 98 cc./min.
- clearance tubulaire (au P. A. H.) : 293 cc./min.

Un premier test de GOVAERTS (le 1^{er} décembre 1952) ne donne aucun résultat (erreur de minutage en cours d'épreuve).

Un deuxième test de GOVAERTS est pratiqué le 9 décembre 1952 :

Glucose *per os* : 100 gr. ; une demie-heure après, perfusion de 500 cc. de sérum glucosé en 15 minutes.

Résultats :

- témoin : 0 gr. 92 - glycosurie ; traces.
- clearance glomérulaire : 96.
- Tmg : 198.
- seuil moyen de saturation : 2 gr. 05.
- seuil d'apparition aux alentours de 1 gr.

OBS. n° III - Service du Pr. agrégé Camelin - n° 1299/1952.

NO..., 20 ans.

Glycosurie permanente, non diabétique, par abaissement considérable du seuil d'apparition, sans diminution franche de la TmG.

Antécédents : banaux (maladies de l'enfance).

En novembre 1952 : découverte d'une glycosurie à l'arrivée au corps.

Admis à l'hôpital Des Genettes le 12 novembre 1952.

A l'entrée : se plaint de lombalgies, et signale de fréquentes soifs nocturnes. Appétit normal, asthénie.

L'examen clinique est entièrement négatif.

La glycosurie est retrouvée lors de l'admission.

Le 15 novembre 1952 :

TEMPS	GLYCOSURIE
8 h.	1 gr. 1 ‰
11 h.	traces
13 h.	14 gr. 50
16 h.	6 gr. 80

Le 17 novembre 1952 :

Diurèse : 1.500 cc.
Glycosurie : 10 gr. 50 ‰
Glycémie : 0 gr. 87.

Le 20 novembre 1952 :

TEMPS	GLYCOSURIE
8 h.	traces
11 h.	10 gr. 20
13 h.	41 gr. 8
16 h.	13 gr. 60

Le 21 novembre 1952 :

TEMPS	GLYCOSURIE
8 h.	traces
11 h.	traces
13 h.	27 gr. 20
18 h.	29 gr. 50

Le 26 novembre 1952 : hyperglycémie provoquée :

TEMPS	GLYCÉMIE	GLYCOSURIE
témoin	0 gr. 89	10 gr. 45

50 grammes de glucose *per os* :

1 h.	1 gr. 29	5 gr. 70
1 h. 30	1 gr. 05	dosage non fait
2 h. 30	0 gr. 71	2 gr. 95

4 décembre 1952 : hyperglycémie provoquée :

TEMPS	GLYCÉMIE	GLYCOSURIE
témoin	1 gr. 17	6 gr. 80

150 grammes de glucose *per os*

1 h.	1 gr. 44	19 gr.
1 h. 30	1 gr. 33	dosage non fait
2 h. 30	1 gr. 36	7 gr. 90

Bilan rénal :

- diurèse : 1.500 cc./24 h.
- pas d'albuminurie.
- TA et FO normaux.
- sédiment urinaire : quelques hématies à deux examens successifs.
- élimination de la P.S.P. : 15^e minute : 35 %.
de la 15^e à la 70^e minute : 20 %.

Le 19 décembre : *épreuve de GOVAERTS :*

100 gr. de glucose *per os*, plus 400 cc. de sérum glucosé hypertonique intra-veineux en 20 minutes.

Résultats :

- clearance glomérulaire : 82.
 - seuil moyen de saturation : 2 gr. 27 ‰.
 - TmG : 190 mg./minute.
 - le test ne permet pas de déterminer le seuil d'apparition : il est très abaissé, comme en témoigne l'épreuve d'hyperglycémie provoquée du 26 novembre (persistance de la glycosurie à des taux franchement hypoglycémiques).
-

OBS. n° IV - Service du Professeur agrégé Camelin - n° 26/1951 -
(Obs. V de la thèse de J. KERLEAUX). -
MEY..., 30 ans.

Hydronéphrose avec glycosurie : effondrement de la TmG et du seuil.

Sous-officier hospitalisé le 9 janvier 1951 pour glycosurie.
Antécédents : deux séjours coloniaux.

Affection actuelle : découverte d'une glycosurie à l'occasion d'une visite médicale pour l'aptitude au réengagement. Quelques douleurs lombaires en novembre 1950.

A l'entrée : l'état général est bon. Le malade n'accuse aucun trouble, mais avoue une forte consommation d'alcool.

Examen clinique : foie un peu augmenté de volume.

Bilan hépatique :

- Bilirubine directe : 7 mg. ‰.
- Bilirubine indirecte : 2 mg. ‰.
- Cholestérol : 2 gr. ‰.
- Test de HANGER : + +
- Test de Mac LAGAN : 4 (négatif).
- Test de GROS : 6,7 (négatif).

Bilan diabétique :

- diurèse : 750 à 2.000 cm³ par 24 heures.
- La glycosurie atteint 9 gr. 50 le 10 janvier, descend à 2 gr. 20, puis persiste à l'état de traces à 7 recherches.
- glycémie : 1 gr. 13 le 10 janvier.

Epreuves d'hyperglycémie provoquée :

Le 19 janvier (50 grammes de glucose) :

TEMPS	GLYCÉMIE	GLYCOSURIE
témoin	0 gr. 96	0
1 h.	1 gr. 18	4 gr. 40
1 h. 30	1 gr. 06	—
2 h. 30	0 gr. 94	traces indosables

Le 5 février (100 gr. de glucose) :

TEMPS	GLYCÉMIE	GLYCOSURIE
témoin	1 gr. 12	0
1 h.	1 gr. 51	11 gr. 98
1 h. 30	1 gr. 19	—
2 h. 30	1 gr. 21	9 gr.

En somme : glycosurie peu importante, sans perturbation de la glycémie à jeun et de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée.

Bilan rénal :

- Albuminurie minime, mais constante.
- Sédiment urinaire : nombreux polynucléaires plus ou moins altérés.
- Urée sanguine : 0 gr. 43 ‰.
- Elimination de la P.S.P. : 15° minute : 45 %.
de la 15° à la 70° minute : 35 %.
- Urographie intra-veineuse : hydronéphrose droite par stase pyélique.
- Clearance glomérulaire au mannitol : 78.

Epreuve de GOVAERTS :

- Clearance glomérulaire au glucose : 77.
- TmG : 80.
- Seuil moyen de saturation : 1 gr. 01.

GROUPE D —

Glycosuries d'apparence primitive.

OBS. n° I - Service du Professeur agrégé Camelin - n° 1322/1953.

Pl..., 20 ans.

Glycosurie non diabétique avec abaissement de la TmG et du seuil.

Antécédents : familiaux : la mère et l'un des frères du malade sont diabétiques ; personnels : bronchopneumonie dans l'enfance.

Admis à l'hôpital Des Genettes le 10 novembre 1953, pour glycosurie découverte lors de l'incorporation.

A l'entrée : Constatacion de la glycosurie ; le malade ne se plaint que de quelques vomissements matinaux. Son appétit est capricieux, plutôt faible. Il avoue consommer 2 litres de vin par jour.

L'examen clinique décèle une discrète hépatomégalie chez un sujet au facies coloré, porteur d'un léger goitre. L'état général est bon.

Le 12 novembre : étude de la glycosurie sur 4 échantillons d'urines dans la journée.

TEMPS	GLYCOSURIE	GLYCÉMIE
8 h.	7 gr. 30	1 gr. 01
11 h.	3 gr. 50	
13 h.	10 gr. 50	
16 h.	16 gr.	1 gr. 08

Le 16 novembre : glycémie à 1 gr. 03.

Le 19 novembre : hyperglycémie provoquée.

TEMPS	GLYCÉMIE	GLYCOSURIE
témoin	0 gr. 99	néant

Ingestion de 50 gr. de glucose

1 h.	1 gr. 23	7 gr. 10
1 h. 30	1 gr. 26	8 gr. 50
2 h. 30	1 gr. 02	traces

Le 23 novembre : glycosurie : 13 gr. 60 ‰.
diurèse : 1.100 cc.

Le 27 novembre : hyperglycémie provoquée :

témoin	0 gr. 98	traces
--------	----------	--------

50 grammes de glucose en injection intraveineuse.

TEMPS	GLYCÉMIE	GLYCOSURIE
1/2 h.	1 gr. 99	43 gr. 60
1 h.	1 gr. 53	18 gr. 50
2 h.	1 gr. 13	12 gr. 50
3 h.	0 gr. 90	4 gr. 50

Donc : glycosurie constante, sans anomalie de la glycémie à jeun et de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée.

Bilan rénal :

- Diurèse : 1200 cc. en moyenne.
- Pas d'albuminurie.
- Sédiment urinaire normal.
- Urée sanguine : 0 gr. 25.
- Elimination de la P.S.P. : 15^e minute : 45 %.
de la 15^e à la 70^e minute : 25 %.
- Fond d'œil et tension artérielle : normaux.

Le 26 novembre 1954 : *épreuve de GOVAERTS.*

Perfusion de 350 cc. de sérum glucosé à 30 % en 20 minutes.

Résultats :

- Clearance glomérulaire : 107.
 - TmG : 163.
 - Seuil moyen de saturation : 1 gr. 51.
 - Le seuil d'apparition se situe aux alentours de 1 gr. le jour de l'épreuve.
-

OBS. n° II - Service du Professeur agrégé Camelin - n° 113/1951.

(Obs. VIII de la thèse de J. KERLEAUX) -

LAR..., 42 ans .

Admis dans le service le 21 septembre 1950, à la suite de la découverte fortuite d'une glycosurie.

Antécédents : un frère diabétique ; dysenterie bacillaire en 1948.

A l'entrée : excellent état général. Aucun trouble évoquant un diabète.

Examen clinique négatif, mise à part une légère hépatomégalie.

Bilan diabétique :

- diurèse : 1.000 à 2.000 cm³.
- glycosurie à peu près constante, et de taux modérés ; de traces indosables à 10 gr. 60 ‰ (20 contrôles - moyenne : 5 gr. ‰ environ).
- glycémie à jeun : 9 dosages compris entre 0 gr. 94 et 1 gr. 22 - moyenne : 1 gr. 08.
- Le 30 août 1950, la glycémie matinale est à 1 gr. 50, mais le malade n'était pas à jeun.

Epreuves d'hyperglycémie provoquée :

19 septembre 1950 (50 grammes de glucose).

TEMPS	GLYCÉMIE	GLYCOSURIE
témoin	0 gr. 95	0
1 h.	1 gr. 56	18 gr. 60
1 h. 30	1 gr. 04	— —
2 h. 30	0 gr. 90	5 gr.

8 mai 1951 (50 grammes de glucose).

TEMPS	GLYCÉMIE	GLYCOSURIE
témoin	1 gr. 39	absence
1 h.	1 gr. 53	2 gr. 20
1 h. 30	1 gr. 43	— —
2 h. 30	1 gr. 21	traces

28 mai 1951 (150 grammes de glucose).

TEMPS	GLYCÉMIE	GLYCOSURIE
témoin	1 gr. 15	13 gr. 60
1 h.	1 gr. 38	11 gr. 30
1 h. 30	1 gr. 15	
2 h. 30	1 gr. 25	6 gr. 80

En résumé : glycosurie modérée, presque constante ; glycémie restant voisine de la normale ; aucune perturbation de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée : en particulier, la réponse hyperglycémique n'est pas proportionnelle à la quantité de sucre ingérée. Le seuil d'apparition de la glycosurie semble se situer vers 1 gr. ‰.

Bilan rénal :

- Pas d'albuminurie (examens répétés).
- Culot de centrifugation des urines normal (examens répétés).
- Urée sanguine : 0 gr. 47 ‰.
- Concentration-dilution : 1.035-1.006.
- Clearance glomérulaire : 120 cc./minute (mannitol - 2 mesures).

Epreuves de GOVAERTS :

Septembre 1950 : clearance glomérulaire : 120 ; TmG : 180 ; seuil moyen : 1 gr. 50.

Janvier 1951 : clearance glomérulaire : 120 ; TmG : 161 ; seuil moyen : 1 gr. 35.

OBS. n° III - Service du Professeur Croizat - n° 5917/1950 et suiv.

TH..., 43 ans.

Glycosurie permanente d'apparence isolée, avec forte diminution de la TmG, abaissement des seuils et troubles de la réabsorption des acides aminés.

Antécédents : rien de particulier.

L'affection actuelle débute en 1936, par la découverte d'une glycosurie d'apparence isolée. Le malade ne s'en inquiète pas, suit un régime de restriction hydrocarbonée et n'est pas hospitalisé.

En 1949, le malade entre dans le service du Professeur FROMENT pour un syndrome ulcéreux atypique évoluant depuis 1945 et compliqué brusquement d'hématémèses et de moelena : le transit baryté est en faveur d'un ulcus bulbaire, et une gastroscopie pratiquée à la même époque objective une gastrite

allergique. Dès cette hospitalisation, la glycosurie va s'avérer constante et fixe (autour de 26 gr./litre) ; la glycémie est normale. Le malade présente aussi de fréquentes pertes de connaissance : un moment rattachés à d'éventuels troubles hypoglycémiques, ces malaises font bientôt la preuve de leur nature comitiale.

(1) *Premier séjour* dans le service du Professeur Croizat (de septembre à décembre 1950).

A l'entrée : malade amaigri, d'appétit médiocre, présentant de nouvelles hématémèses et avouant son intempérance. Le foie est gros, dur et douloureux, le reste de l'examen est négatif, mise à part une atrophie testiculaire.

Bilan diabétique : la glycosurie persiste, à des taux s'échelonnant de 6 gr. 10 ‰ à 49 gr. ‰ (8 contrôles - valeur moyenne : 23 gr. ‰).

— la glycémie à jeun est normale ou subnormale (de 0 gr. 85 ‰ à 1 gr. 30 ‰ - 5 contrôles ; valeur moyenne : 1 gr. 05).

— la diurèse est importante, souvent supérieure à 2 litres.

Deux épreuves d'hyperglycémie provoquée donnent les résultats suivants :

31 octobre 1950 :

TEMPS	GLYCÉMIE
témoin à jeun	0 gr. 85
absorption de 50 gr. de glucose :	
1 h.	2 gr.
2 h.	1 gr. 60

20 novembre 1950 :

TEMPS	GLYCÉMIE
à jeun	0 gr. 92
absorption de 50 gr. de glucose :	
1 h.	1 gr. 72
3 h.	0 gr. 93

Donc : réaction hyperglycémique de type prédiabétique.

Par ailleurs, légère diminution de l'élimination urinaire des 17 céto-stéroïdes (8 mg. par 24 heures). Instauration d'un traitement par testostérone et vitamine B 2. Le malade sort le 14 décembre.

(2) De mars à juin 1951 : *deuxième séjour*.

A l'entrée : le malade, qui a subi un nouvel amaigrissement (6 kg. en 3 mois), se plaint de lombalgies continuelles ; l'anorexie s'accroît.

Bilan diabétique :

Des contrôles sanguins et urinaires répétés donnent les résultats suivants :

— glycémie à jeun stable : 23 dosages s'inscrivent entre 0 gr. 92 et 1 gr. 10 ‰ ; les 2 taux extrêmes sont 0 gr. 83 (le 25 avril 1951) et 1 gr. 27 (le 4 mai 1951).

— glycosurie persistante, mais l'on assiste, au début du séjour, à une baisse régulière et continue : de 30 gr./24 h ; à l'entrée, le taux moyen du sucre urinaire tombe à 20 gr./24 h. le 15 mars, à 15 gr. le 1^{er} avril, à 10 gr. en mai ; il va ensuite se stabiliser à ce chiffre, et faire preuve d'une remarquable fixité. Petite acétonurie transitoire en avril.

Bilan rénal :

- pas d'albuminurie.
- diurèse moyenne : 1.800 cc. par 24 heures.
- sédiment urinaire normal.
- urée sanguine : 0 gr. 42.
- concentration-dilution : 1.031-1004.
- clearance glomérulaire au mannitol : 95 cm³/min.

Le 11 avril 1951 : épreuve de GOVAERTS pratiquée par le Docteur P. Bosson.

Résultats :

- clearance glomérulaire au glucose : 96.
- seuil moyen de saturation : 1 gr. 38.
- TmG : 129.

Conclusion :

Abaissement de la TmG et du seuil, chez un malade présentant une glycosurie constante, une glycémie à jeun normale, une épreuve d'hyperglycémie provoquée de type prédiabétique.

(3) *De septembre à décembre 1951*, le malade, qui ne suit alors aucun régime, effectue deux brefs séjours dans le service, et se présente tous les mois à la consultation.

— la glycémie à jeun demeure normale (de 0 gr. 87 à 1 gr. 07 - moyenne : 0 gr. 92 - 7 contrôles).

— la glycosurie oscille peu pendant 3 mois (de 14 à 16 gr. par 24 heures), puis augmente à nouveau en décembre, dans les suites d'une importante hématurie (de 20 à 32 gr. ‰, soit 30 à 45 gr./24 h.).

— la diurèse est normale.

(4) *Nouveau séjour en août 1952.*

Bilan diabétique :

— la glycosurie est constante et modérée (de 5 à 10 gr./L.).

Le 27 août : une étude du taux du glucose sanguin à différents moments de la journée objective une légère hyperglycémie en fin de matinée et en fin de soirée :

TEMPS	GLYCÉMIE
11 h.	1 gr. 65 ‰
13 h.	1 gr. 15 ‰
17 h.	0 gr. 95 ‰
22 h.	1 gr. 75 ‰

Bilan urinaire :

- pas d'albuminurie.
- culot de centrifugation normal.
- urée sanguine : 0 gr. 35.
- Protides sanguins : 96 gr./L.
- Rapport S/G : 1,15.
- Cholestérol : 2,03 ‰.
- Chlore total : 3,73 ; chlore globulaire/chlore plasmatique : 0,56.

(5) *Le malade est revu dans le service en octobre 1954.*

A l'entrée (le 2 octobre) : nouvel amaigrissement, diminution des forces et de l'appétit.

Examen : mauvais état général - TA à 10,5/6. Abolition du réflexe achilléen droit.

Bilan diabétique :

- glycémie à jeun oscillant entre 0 gr. 79 et 0 gr. 98 (6 contrôles) : valeur moyenne : 0 gr. 87.
- glycosurie constante, aux alentours de 15 gr./24 h.
- pas d'acétonurie.
- diurèse de 1.500 cc. à 2.000 cc. par jour.

Hyperglycémie provoquée :

Le 4 octobre : glycémie à jeun : 0 gr. 93.

Après ingestion de 50 gr. de glucose :

1 h.	glycémie 2 gr. 72
2 h.	glycémie 0 gr. 82.
3 h.	glycémie 0 gr. 52

Le 13 octobre : glycémie à jeun : 0 gr. 79 - glycosurie : traces.

Après ingestion de 50 gr. de glucose :

TEMPS	GLYCÉMIE	GLYCOSURIE
1 h.	2 gr. 55	39 gr. 7
2 h.	1 gr. 12	35 gr. 7
3 h.	0 gr. 62	30 gr. 2

Le 18 octobre, à jeun : glycémie : 0 gr. 88 - glycosurie : traces.

Après ingestion de 50 gr. de glucose :

TEMPS	GLYCÉMIE	GLYCOSURIE
1 h.	1 gr. 68	4 gr. 7
2 h.	0 gr. 57	5 gr.
3 h.	0 gr. 58	4 gr. 7

En somme, bref clocher hyperglycémique, suivi dès la 2^e heure d'une réaction hypoglycémique violente - persistance de l'élimination urinaire du sucre à des taux de glucose sanguin nettement inférieurs à la normale.

Par ailleurs :

- protides plasmatiques totaux : 77 gr./litre.
- cholestérol total : 2 gr. 15 ‰.
- lipidémie : 11 gr. ‰.
- électrophorèse du plasma :
 - protéines : hyper α 2 globulinémie.
 - lipides : augmentation des α -lipo-protéines.
- chromatogramme urinaire : (Dr. MATRAY) :

Discrète hyperaminoacidurie globale, mais portant électivement sur l'élimination de la cystine et des monoacides diaminés.

- phosphates minéraux du plasma : 35 mg./litre.
- élimination urinaire des phosphates normale.

Une nouvelle épreuve de GOVAERTS est pratiquée le 8 octobre

Perfusion de 320 cc. de sérum glucosé en 15 minutes.

Résultats (fig. 8) :

- clearance glomérulaire : 112.
- Tmg : 162.
- seuil moyen de saturation : 1 gr. 44.

OBS. n° IV - Service du Professeur agrégé Jeune - n° 928/C/1954.

Enfant ME..., 5 mois.

Hypoglycémie chez un nourrisson hypotrophique - découverte fortuite d'une glycosurie après ingestion de saccharose - abaissement du seuil minimum et déficit global, quoique moins marqué, de la réabsorption tubulaire - diabète aminé peu intense.

Antécédents familiaux : parents en bonne santé, ainsi qu'un frère et une sœur ; un frère mort de toxicose à 5 mois.

Affection actuelle :

Mauvais développement depuis la naissance, retard pondéral, épisodes fréquents de vomissements et de diarrhée (allaitement artificiel depuis l'âge de 2 semaines).

Admise dans le service le 14 septembre 1954.

— Lipothymies depuis 2 jours; vomissements, constipation.

— Dès l'entrée, on est frappé par une hypotonie musculaire considérable et un ballonnement abdominal survenant par crises suivies de diarrhée. Hypotrophie (4 mois - P. : 4 kg. 350 - T. : 62 cm.), sans rachitisme.

— Déshydratation d'intensité moyenne (peau gardant le pli). Rhino-pharyngite; tympan normaux.

On envisage alors l'hypothèse d'une maladie coeliaque au début, et divers examens complémentaires sont pratiqués dans ce sens :

— transit baryté de l'intestin grêle : dilatations jéjunales contrastant avec des spasmes des dernières anses iléales.

— test de THORN : réponse normale (chute de 55 % du taux des éosinophiles).

— savons iodés : élimination nulle au cours de l'épreuve.

— iodurie provoquée : négative.

— test de SCHAWSCHMAN : présence de trypsine dans les selles.

— dosage des graisses dans les selles : normal.

— test de WEST : positif à deux reprises.

— myélogramme : discrète réaction érythroblastique.

Le 18 septembre : glycémie à jeun : 0 gr. 80.

Le 28 septembre : épreuve d'hyperglycémie provoquée :

témoin : 0 gr. 47 ‰

45' : 0 gr. 62

1 h. 30 : 0 gr. 57

2 h. 15 : 0 gr. 57

5 h. : 0 gr. 50

Donc : hypoglycémie de base, susceptible d'expliquer les lipothymies; aplatissement de la courbe d'hyperglycémie, absence d'hypoglycémie secondaire.

Le 30 septembre : pas de glycosurie à jeun, mais, 3 h. après l'ingestion d'un biberon additionné de 10 gr. de saccharose, l'urine contient 2 gr. 89 de glucose par litre.

Le 2 octobre : l'étude simultanée de la glycémie et de la glycosurie confirme l'abaissement du seuil.

A jeun :

GLYCÉMIE
0 gr. 90 ‰

GLYCOSURIE
0

3 h. après l'ingestion de 10 gr. de saccharose :

0 gr. 95 ‰

3 gr. ‰

Les troubles digestifs s'amendent; amorce d'une reprise pondérale. L'enfant sort le 16 octobre.

Deuxième hospitalisation le 5 novembre 1954 :

- vomissements depuis une semaine, après une rhinopharyngite ; pas de diarrhée - persistance du retard de développement (P. : 5 kg. 850. T. : 64 cm.).
- glycémie à la limite inférieure de la normale.
- réserve alcaline : 46 volumes.
- pas d'acétonurie.

Une nouvelle épreuve d'hyperglycémie provoquée est pratiquée le 9 novembre :

témoin	0 gr. 65 ‰
3/4 h.	0 gr. 65
1 h. 30	0 gr. 90
2 h. 15	0 gr. 70
3 h.	0 gr. 65

- pas de glycosurie à jeun.
- pas de glycosurie après ingestion d'un biberon hyper-sucré.
- phosphates minéraux du plasma : 42 mg. 5 ‰.
- pas de cristaux de cystine dans la moelle sternale.
- aucun signe cornéo-conjonctival de cystinose.
- *chromatogrammes urinaires* : (Dr MATRAY).

27. X : hyperaminoacidurie considérable et généralisée évoluant la cystinose.

12. XI (sur une plus petite quantité d'urine) : importante élimination d'acides aminés, mais la proportion de cystine est sensiblement normale.

Par ailleurs :

- pas d'albuminurie.
- urée sanguine : 0 gr. 25.
- cytologie urinaire normale.

Le 16 novembre : épreuve de GOVAERTS :

Injection à la seringue de 50 cm³ de sérum glucosé hypertonique (tolérance médiocre : lipothymie, pâleur, vomissements).

Résultats :

- clearance glomérulaire : 48 cc./min.
- TmG : 75 mg./min.
- seuil moyen de saturation : 1 gr. 56 ‰.

N. B. : En raison des difficultés qu'auraient présenté des prélèvements répétés de sang veineux, les titrages des glycémies ont été effectués par micro-méthode sur sang capillaire.

Conclusion : déficit global de la réabsorption d'environ 35 %.

CHAPITRE IV

Discussion

I. — LA PART RENALE DANS LES GLYCOSURIES DIABETIQUES.

Comme nous l'avons signalé dans l'introduction de ce travail, nous n'avons pas entrepris une étude systématique de la TmG des diabétiques, mais des seuls cas de diabète où certaines anomalies pouvaient faire suspecter une part rénale : en effet, les observations rapportées dans le groupe A concernent des malades à seuil rénal bas, ou porteurs de glycosuries importantes, en discordance avec les taux sanguins du glucose.

1) La première observation illustre une notion bien établie : *LA PLUPART DES DIABETES PANCREATIQUES NE S'ACCOMPAGNENT D'AUCUN TROUBLE DE LA REABSORPTION DU GLUCOSE* : les valeurs de la TmG et des seuils y sont normales, ou même augmentées : telle est l'opinion de nombreux auteurs, dont GOVAERTS, SMITH, FARBER, FIASCHI. Il en est ainsi chez notre malade, dont le rein fait preuve d'un excellent pouvoir réabsorbant. (TmG de 320 mg/min. seuil moyen à 2 g, 70 ‰ au lieu de 2 g, 50).

De même, le seuil d'apparition du glucose dans l'urine est souvent supérieur à la normale chez le diabétique, où il est courant d'observer des glycémies voisines de 2 g sans glycosurie concomittente.

Cette large tolérance rénale reflète, pour certains auteurs, une véritable adaptation des tubuli au surcroît de travail qui leur est demandé : rejetée par d'autres comme finaliste, une telle conception semble pourtant étayée par une série de travaux qu'il est peut-être intéressant de rapporter ici :

Dès 1933, LUNDGAARD suggéra que la phlorizine bloquait la réabsorption du glucose en inhibant sa phosphorylation intra-cellulaire au niveau des tubes contournés : les recherches modernes ont ensuite précisé le mécanisme intime de la réabsorption, dont beaucoup d'éléments nous échappent encore.

— Actuellement, on considère que le glucose, les acides aminés et les phosphates minéraux sont réabsorbés au niveau de la portion proximale des tubes, grâce à des réactions enzymatiques permettant leur transport intra-cellulaire selon le schéma suivant :

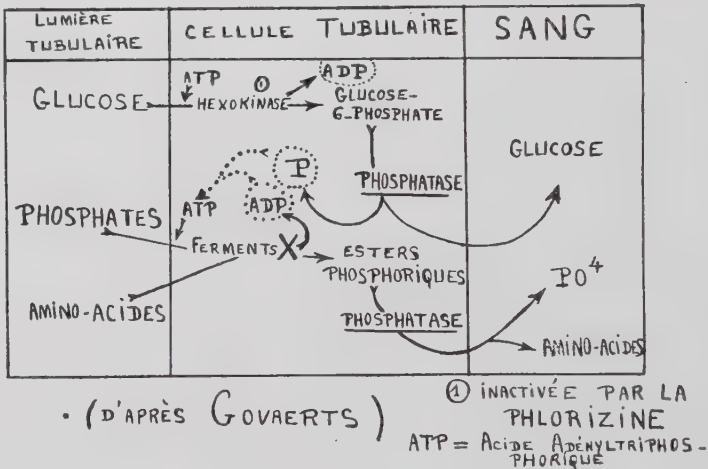


FIG. 9

Ainsi, la dernière étape de ce transport s'effectuerait par un chaînon commun : les phosphatases alcalines rénales ; les cellules tubulaires ne disposant que d'un matériel enzymatique limité (d'où notions de « TmG » et de « TmP »), une véritable compétition va s'engager entre le glucose et les phosphates filtrés :

a) Si la synthèse du glucose — 6 — phosphate est bloquée par la phlorizine (qui inhibe l'hexokinase), une certaine quantité de phosphatase est alors laissée disponible : or, la phosphatase alcaline ainsi libérée peut être une phosphomonœstérase, à spécificité assez large, donc susceptible d'agir sur d'autres esters de l'acide phosphorique. Il est également possible, comme le suggère SMITH, que le blocage de l'hexokinase laisse libre de l'acide adénosine-triphosphorique (A.T.P.), donc de l'énergie, pour d'autres processus enzymatiques, en particulier pour ceux qui conditionnent le mécanisme de réabsorption du phosphore.

Quoi qu'il en soit, PITTS et ALEXANDER ont montré qu'effectivement, l'injection de phlorizine à un chien entraîne une diminution de la réabsorption du glucose au profit de celle des phosphates.

b) Inversement, toute injection massive de sucre, suffisante pour saturer le mécanisme de la résorption, mobilise de grandes quantités de phosphatases (ou d'A.T.P.) au détriment des phosphates, dont le transport tubulaire est supprimé ; ce qui se traduit, chez l'individu normal, par une large augmentation de la phosphaturie, et par une chute sensible du taux plasmatique des phosphates minéraux (PITTS et ALEXANDER).

Or, des travaux récents de WERTHEIM, de FARBER et EARLE, ont montré que, pendant l'injection intra-veineuse de glucose, la baisse des phosphates inorganiques du plasma était inconstante et minime chez les diabétiques : tout se passe donc comme si, grâce à un potentiel diastasique accru, le rein du diabétique faisait preuve d'une très large capacité de réabsorption, et parvenait à soustraire au filtrat glomérulaire le plus de sucre possible pour le restituer au sang.

2) Si la réabsorption tubulaire est souvent supérieure à la normale chez le diabétique, *il en est de même de la filtration glomérulaire* : SPÜHLER, FIASCHI, ont noté des taux de 140 à 170 cc/min, en particulier dans les diabètes d'intensité moyenne et bien équilibrés : avec une clearance glomérulaire de 150 cm³/min, notre malade PE... (obs. n° III), entre dans ce cadre.

Qu'elle reflète de simples phénomènes osmotiques ou des conditions circulatoires particulières au niveau du glomérule (action vaso-dilatatrice de l'hyperglycémie sur l'artériole afférente, pour SMITH), cette filtration accélérée du diabétique favorise la polyurie ; mais c'est surtout une résorption hydrique insuffisante par l'anse de HENLE (FIASCHI) qui expliquerait l'accroissement de la diurèse.

Enfin, pour GOVAERTS et RANDEATH, ces diabétiques à « filtre glomérulaire percé » seraient particulièrement exposés à l'albuminurie, puis à la glomérulo-sclérose intercapillaire.

3) Les cinq autres diabétiques que nous avons étudiés présentaient une particularité clinique commune : la discordance fréquente entre des taux de glucose sanguin modérés d'emblée, ou bien influencés par la thérapeutique, et des glycosuries importantes ou rebelles. Or,

— dans tous ces cas, les tests pratiqués semblent avoir mis en évidence un déficit plus ou moins accusé de la réabsorption tubulaire, impliquant une « participation rénale » à de telles glycosuries.

— de plus, les résultats obtenus peuvent se répartir en deux groupes.

A) Déficit de la réabsorption glucosée par « paresse fonctionnelle » des tubuli.

Les observations II, III et IV concernent 3 diabètes peu intenses, avec abaissement de la TmG et du seuil moyen, faible dans le cas du malade CA..., plus net chez les deux autres (déficit de 40 % environ).

Faut-il mettre cette inertie de réabsorption sur le compte de lésions rénales ? Cela semble improbable, à en juger par les résultats des explorations pratiquées chez ces malades ; en l'absence de désordres évidents de la structure tubulaire ou glomérulaire, une telle anomalie paraît donc purement fonctionnelle : isolé, c'est le trouble qui caractérise le diabète rénal vrai, nous y reviendrons plus loin.

B) Diabètes avec lésions rénales possibles (observations V et VI).

a) RÉDUCTION DE LA TmG.

En valeur absolue, la diminution de la TmG (127 au lieu de 300) chez la malade FO..., est considérable : elle atteint 60 %. Mais la filtration glomérulaire est également abaissée (84 au lieu de 120), et nous devons en tenir compte dans l'appréciation de la capacité tubulaire à réabsorber le glucose : si, en effet, la quantité de liquide glomérulaire (donc de sucre) offerte aux tubes diminue, la quantité de sucre réabsorbée à partir de ce filtrat insuffisant sera inférieure à la normale dans les mêmes proportions, sans préjuger de la valeur REELLE de la TmG. il est donc nécessaire d'exprimer la valeur de la TmG en fonction du flux capsulaire : SMITH a proposé l'étude du rapport

$$\frac{\text{TmG}}{\text{fg}} = \frac{\text{filtration glomérulaire}}{120}, \text{ normalement égal à } \frac{300}{120}, \text{ soit } 0,3 \text{ chez notre malade, } \frac{127}{84} = 0,66 : \text{ Le déficit réel de la capacité de}$$

réabsorption n'est pas de 60 %, mais d'environ 40 %. Il n'en reste pas moins qu'ici encore, l'épreuve de GOVAERTS met en évidence une participation rénale non négligeable.

b) ABAISSEMENT SIMPLE DU SEUIL.

Dans le cas de Mme FR... (obs. n° VI), le diabète, compliqué d'une tuberculose pulmonaire, s'accompagne également d'une glycosurie rebelle, en discordance fréquente avec les taux de sucre sanguin : cette anomalie a fait suspecter un abaissement du seuil minimum, que l'étude de la glycémie et de la glycosurie au cours de la journée a permis de vérifier : par contre, la capacité globale de réabsorption est intacte, et même supérieure à la nor-

fg

male : Rapport $\frac{\text{fg}}{\text{TmG}} < 0,3$; Seuil moyen théorique à 3 g au

lieu de 2 g 50.

En somme, dans ces deux diabètes à glycosurie forte, l'épreuve de GOVAERTS objective aussi une participation rénale, sous forme :

- d'une baisse de la TmG et du seuil pour l'un,
- d'une anomalie isolée du seuil dans déficit de la TmG, pour l'autre.

c, INTERPRÉTATION.

Malgré leur trouble de réabsorption, ces deux malades s'opposent à ceux des observations II, III et IV par les chiffres bas de leur filtration glomérulaire : 84 et 70 cm³/min. L'intégrité du parenchyme rénal paraît ainsi douteuse, et des atteintes organiques pourraient bien expliquer la paresse des tubuli.

α - S'agit-il de lésions glomérulaires isolées ? Pour la plupart des auteurs, les désordres dans la structure des glomérules ne peuvent réduire la TmG ; d'autre part, toute diminution de la filtration glomérulaire sans trouble tubulaire ELEVE le seuil, puisque la quantité de glucose filtré se trouve également réduite : lorsqu'un glomérulo-néphrite aiguë survient chez un diabétique, il est fréquent d'observer une diminution de la glycosurie ; de même, dans le syndrome de KIMMELSTIEL et WILSON, l'élimination urinaire du sucre diminue, en particulier pendant les phases d'insuffisance rénale, pour augmenter à nouveau dès que la tension artérielle baisse et que fondent les œdèmes.

β - Il nous faut donc admettre la coexistence de lésions glomérulaires et TUBULAIRES : des lésions diffuses, frappant de nombreux tubes, entraîneront nécessairement une diminution de la TmG ; au contraire, des atteintes minimales, dispersées en petits foyers, et ne portant que sur quelques tubuli (théoriquement, un seul suffirait), vont se traduire par un simple affaissement du seuil, sans affecter la capacité globale de réabsorption.

— Mais cette dernière hypothèse est difficilement vérifiable : des lésions minimales peuvent ne pas retentir sur un bilan rénal utilisant les procédés d'exploration fonctionnelle les plus modernes. D'autre part, nombreux sont les reins pathologiques sans glycosurie : il est rare de constater une glycosurie dans les glomérulo-néphrites, les néphroses, les néphroangioscléroses. Cette règle n'est cependant pas absolue, et REUBI a observé, chez un malade porteur d'une hypertension artérielle essentielle, une grande dispersion d'activité des néphrons, impliquant l'existence d'un contingent de « néphrons faibles » plus important que chez l'individu normal. SMITH a pu vérifier cette anomalie à plusieurs reprises : « De tels malades, dit REUBI, ne présentent pas de glycosurie, mais peu s'en faut ».

De même, certaines néphropathies avec accélération anormale de la filtration glomérulaire peuvent entraîner une glycosurie, les cellules des tubes contournés ne parvenant pas à réabsorber tout le sucre, filtré en quantités exagérées : de telles glycosuries, témoignant d'une disproportion entre les fonctions glomérulaire et tubulaire, peuvent se voir dans les néphroses.

Enfin, R. CREYSSEL a rapporté un cas d'amylose avec glycosurie par simple abaissement du seuil, sans anomalie globale de la réabsorption : la clearance glomérulaire était abaissée à 48 cc/min, la TmG à 123 mg/min, ce qui donne un rapport $\frac{TmG}{C_{cr}} = 0,3$ (normal), avec un seuil moyen également normal

(2 gr, 56 ‰) : de plus, l'épreuve de GOVAERTS s'accompagnait chez cette malade d'un abaissement rapide de la glycosurie qui pourrait, selon l'auteur, témoigner d'une exagération de la perméabilité capillaire, entraînant la fuite interstitielle du glucose (obs. XXV de la thèse de Mme S. Bosson).

γ - La réalité de lésions tubulaires restant ainsi délicate à établir dans tous les cas, on peut concevoir l'abaissement isolé du seuil comme le témoin d'un trouble fonctionnel, d'un déséqui-

libre glomérulo-tubulaire : si à un glomérule très actif fait suite un tube court, tout le glucose du filtrat glomérulaire ne pourra être restitué au sang, et une partie passera dans l'urine ; inversement, un tube bien développé, succédant à un petit glomérule, ne sera saturé que pour des concentrations sanguines élevées : ainsi, un mélange de néphrons hypo- et hyperactifs pourrait expliquer à la fois le TmG normal et l'abaissement du seuil d'apparition.

Il semble qu'à l'heure actuelle, il ne soit guère possible de se prononcer pour l'une ou l'autre de ces hypothèses : après cet aperçu rapide des problèmes que soulève la constatation d'un fléchissement du seuil (ils sont les mêmes en dehors du diabète, nous le verrons à propos des glycosuries post-prandiales), nous retiendrons simplement que l'épreuve de GOVAERTS permet d'objectiver, dans quelques diabètes à glycosurie forte, contrastant avec les taux de glycémie, un déficit de la réabsorption tubulaire.

— Si la TmG fléchit, ce déficit est global.

— Si ce déficit ne frappe que certains néphrons, le seuil d'apparition seul est abaissé.

II. — LES GLYCOSURIES DANS LES ETATS PREDIABETIQUES.

Les 3 malades du groupe B présentent une glycosurie normoglycémique, mais l'épreuve d'hyperglycémie provoquée décèle chez eux des troubles de la glyco-régulation de type prédiabétique, faisant ainsi éliminer le diagnostic de diabète rénal.

1) Chez le malade RO... (obs. n° I), la glycosurie qui a entraîné l'hospitalisation n'a jamais été vérifiée : bien plus, la glycémie s'élève à 2 g 16 sans que du sucre apparaisse dans les urines. (nous ne tiendrons pas compte de la première épreuve d'hyperglycémie provoquée : les chiffres obtenus paraissent trop élevés, et font suspecter une erreur de dosage).

— D'autre part, l'épreuve de GOVAERTS ne révèle pas d'anomalie de la réabsorption tubulaire : au contraire, l'élévation du seuil minimum implique, pour les néphrons les plus faibles, une capacité supérieure à la moyenne : nous sommes en présence d'un état prédiabétique aglycosurique avec faible dispersion d'activité tubulaire (seuil moyen normal - 2 gr 45 ‰).

2) Comme certains diabètes, quelques états prédiabétiques s'accompagnent d'une glycosurie particulièrement importante : on suspecte alors une participation rénale, que le Test de GOVAERTS pourra éventuellement vérifier :

— Dans le cas du malade MA... (obs. n° II), il s'agit d'un abaissement isolé du seuil, sans déficit global de la réabsorption.

— Au contraire, chez le malade THE... (obs. n° III) la TmG est diminuée dans des proportions importantes (près de 50 %).

Ces résultats, parallèles à ceux obtenus chez nos malades diabétiques, se prêtent aux mêmes considérations : nous remarquerons simplement que la clearance glomérulaire des malades MA... et THE... est normale : chez eux, l'anomalie de réabsorption doit dépendre d'un trouble fonctionnel, et non d'altérations rénales : seules, les épreuves d'hyperglycémie provoquée peuvent faire écarter, dans de tels cas, le diagnostic de diabète rénal.

III. — LES GLYCOSURIES EN DEHORS DU DIABETE.

Nous avons enfin étudié des malades porteurs de glycosuries orthoglycémiques non diabétiques, mais, en comparant les résultats de l'épreuve de GOVAERTS aux renseignements fournis par les tests classiques d'exploration fonctionnelle du rein, nous avons cru pouvoir répartir leurs observations en deux groupes :

a) Chez les malades du groupe C, le trouble prédominant de l'excrétion glucosée réside dans l'abaissement du seuil minimum : La TmG est normale ou peu perturbée ; par ailleurs, tous semblent porteurs d'altérations rénales plus ou moins prononcées.

b) La glycosurie des malades du groupe D paraît liée à un déficit global de la réabsorption tubulaire (abaissement simultané de la TmG et du seuil) ; d'autre part, cette anomalie ne s'accompagne d'aucune lésion rénale décelable.

A) Les deux types de glycosuries rénales - Leurs caractères.

1) REINS PATHOLOGIQUES AVEC GLYCOSURIE (groupe C).

— *Des lésions rénales graves* peuvent affecter la réabsorption glucosée dans son ensemble, ce qu'illustre l'observation IV.

Remarquons simplement que, dans le cas du malade MEY..., l'intégrité fonctionnelle du rein gauche paraît douteuse : même en admettant que l'hydronéphrose droite ait supprimé toute réabsorption, la TmG devrait s'élever à 150 mg/min. environ.

— A l'opposé, des atteintes minimes, très localisées, n'altéreront pas la TmG : par contre, elles peuvent entraîner, à des degrés divers, des perturbations du seuil d'apparition de la glycosurie si elles frappent certains tubes :

— a) Un abaissement du seuil peut demeurer latent, ou se révéler à l'occasion, par exemple, d'une hyperglycémie provoquée.

— b) Les glycosuries digestives.

A un degré de plus, une très petite hausse de la glycémie va suffire à saturer quelques tubes particulièrement déficients : de tels troubles se traduisent par des glycosuries capricieuses, intermittentes, et de taux modérés : le type en est la glycosurie post-prandiale du malade L... (obs. n° I) : la capacité globale de réabsorption est indemne (excellent seuil moyen à 2 gr 60 ‰), mais du sucre apparaît dans l'urine pendant la période digestive. L'hyperglycémie provoquée confirme l'affaissement du seuil.

Par ailleurs, nous relevons une albuminurie minime, mais retrouvée à plusieurs examens, et un déficit discret de la filtration glomérulaire (92 cc/min.).

— a) Une glycosurie intermittente, mais plus accentuée, peut faire suspecter, comme dans l'obs. II, un diabète rénal au début : or, l'épreuve de GOVAERTS n'objective, chez la malade DA..., qu'une faible diminution de la TmG, insuffisante en tout cas pour expliquer une glycosurie normoglycémique (seuil moyen à 2 g 05, limite inférieure de la normale).

De plus, la clearance de l'acide para-amino-hippurique est basse : 293 cc/min. (normale : 400 à 600) ; elle implique un trouble appréciable de la sécrétion tubulaire, dont la nature exacte est d'ailleurs difficile à préciser, car on ne peut *affirmer* l'existence de lésions rénales chez cette malade qui ne présente ni albuminurie, ni cylindrurie : dans le doute, nous ne pouvons retenir le diagnostic de diabète rénal, d'autant plus que la capacité globale de réabsorption n'est pas franchement diminuée.

— d) Enfin, l'obs. III concerne un malade présentant une glycosurie permanente ; comme dans l'observation précédente, le seuil minimum est très abaissé, le seuil moyen subnormal : mais ici, le taux de clearance du glucose (82 cc/min.) est nettement pathologique : si on la rapproche des hématuries microscopiques, du discret déficit d'élimination de la Phénol-Sulfone-Phtaléine, des

lombalgies du malade, cette diminution de la filtration glomérulaire rend plus douteuse encore l'intégrité du parenchyme rénal : une telle glycosurie ne doit pas dépendre de la simple inertie fonctionnelle de quelques tubes : elle nous paraît liée à des perturbations anatomiques.

2) - GLYCOSURIES RENALES FONCTIONNELLES, D'APPARENCE PRIMITIVE : Le diabète rénal.

— D'innombrables travaux ont permis de définir les caractéristiques cliniques du diabète rénal, que nous n'avons pas l'intention de rappeler ici. En soumettant le diagnostic de cette affection rare à de nouvelles exigences, les procédés modernes d'exploration rénale en ont resserré le cadre et accru les difficultés : à l'heure actuelle, les critères exigibles sont si rigoureux qu'il ne peut s'agir que d'un diagnostic d'élimination.

— Nous avons rapporté dans le groupe D quatre cas de glycosurie normoglycémique résultant d'un abaissement simultané de la TmG et des seuils : si elles illustrent un trouble fonctionnel commun, ces 4 observations n'en sont pas pour autant superposables :

— a) La glycosurie du diabète rénal pur ne s'accompagne d'aucune perturbation de la glycémie à jeun et des réponses à l'hyperglycémie provoquée : il en est ainsi dans les observations I et II.

— Par contre, dans l'observation III, l'épreuve d'hyperglycémie provoquée révèle un trouble du métabolisme hydro-carboné de type prédiabétique, que confirment certains taux de glucose sanguin à jeun (1 gr 65 ‰).

— b) Le déficit de réabsorption qui caractérise le diabète rénal pur est isolé : il frappe un rein anatomiquement sain, dont les autres fonctions sont indemnes.

Effectivement, aucun de ces quatre malades ne paraît présenter des lésions rénales ; mais, chez deux d'entre eux, le trouble n'est pas strictement limité à la réabsorption du glucose : les chromatogrammes urinaires objectivent en effet une petite exagération de l'aminocidurie. A en juger par leur taux plasmatique, la réabsorption des phosphates minéraux paraît normale chez le nourrisson de l'observation IV (hypotrophique, mais non rachitique) : cependant, la constatation simultanée d'un diabète aminé, si fruste soit-il, et d'un déficit du transport tubulaire du glucose, soulève le problème des rapports entre le diabète rénal et le syndrome de DEBRÉ-DE TONI-FANCONI.

B) Le mécanisme physiopathologique des glycosuries rénales.

Pendant longtemps, on s'est demandé si la présence de sucre dans les urines sans anomalie de la glycémie traduisait des malformations tubulaires constitutionnelles, des lésions acquises ou un trouble purement fonctionnel. Or, la présence d'une glycosurie orthoglycémique caractérise, outre le diabète rénal pur, divers états voisins dont le mécanisme ne paraît pas univoque : à la lueur des conceptions physiopathologiques modernes, il y a lieu d'envisager non pas *une*, mais *des* glycosuries rénales.

1°) DIABÈTE RÉNAL ET « PSEUDO-DIABÈTES RÉNAUX » : Trouble fonctionnel ou lésions acquises.

— C'est CORCORAN qui le premier (1948), semble avoir entrevu l'existence de deux types de glycosuries rénales : un type à TmG bas (« type A » de REUBI), et un type à TmG normal (« type B » de REUBI).

FRIEDMAN et ses collaborateurs englobent l'un et l'autre sous la dénomination de diabète rénal, mais pour GOVAERTS et REUBI, l'effondrement du seuil minimum ne suffit pas à caractériser le diabète rénal, qui implique une atteinte globale des capacités de réabsorption, donc une baisse de la TmG. A leur suite, tous les auteurs sont maintenant d'accord pour penser que seul, le type A mérite le nom de diabète rénal, et REUBI a proposé d'appliquer au type B la désignation de « pseudo-diabète rénal ».

a) Selon REUBI, les caractères de ces pseudo-diabètes rénaux sont les suivants (fig. 10) :

— l'abaissement du seuil minimum est en général moins prononcé que dans les diabètes rénaux vrais, et la glycosurie est souvent intermittente (de type post-prandial par exemple),

— la TmG est normale, ou à la limite inférieure de la normale.

— Pour ces raisons, les quantités de sucre perdues par l'organisme sont moins considérables qu'en cas de diabète rénal vrai.

— Enfin, le pseudo-diabète survient très souvent, pour REUBI, chez des individus dont le rein est altéré, en particulier chez les hypertendus : l'abaissement isolé du seuil d'apparition traduit alors des lésions partielles, frappant certains tubes et respectant

les autres : la capacité de réabsorption des tubes atteints est fortement diminuée, d'où la grande dispersion d'activité des néphrons, se traduisant par des courbes de fréquence bimodales (fig. 10).

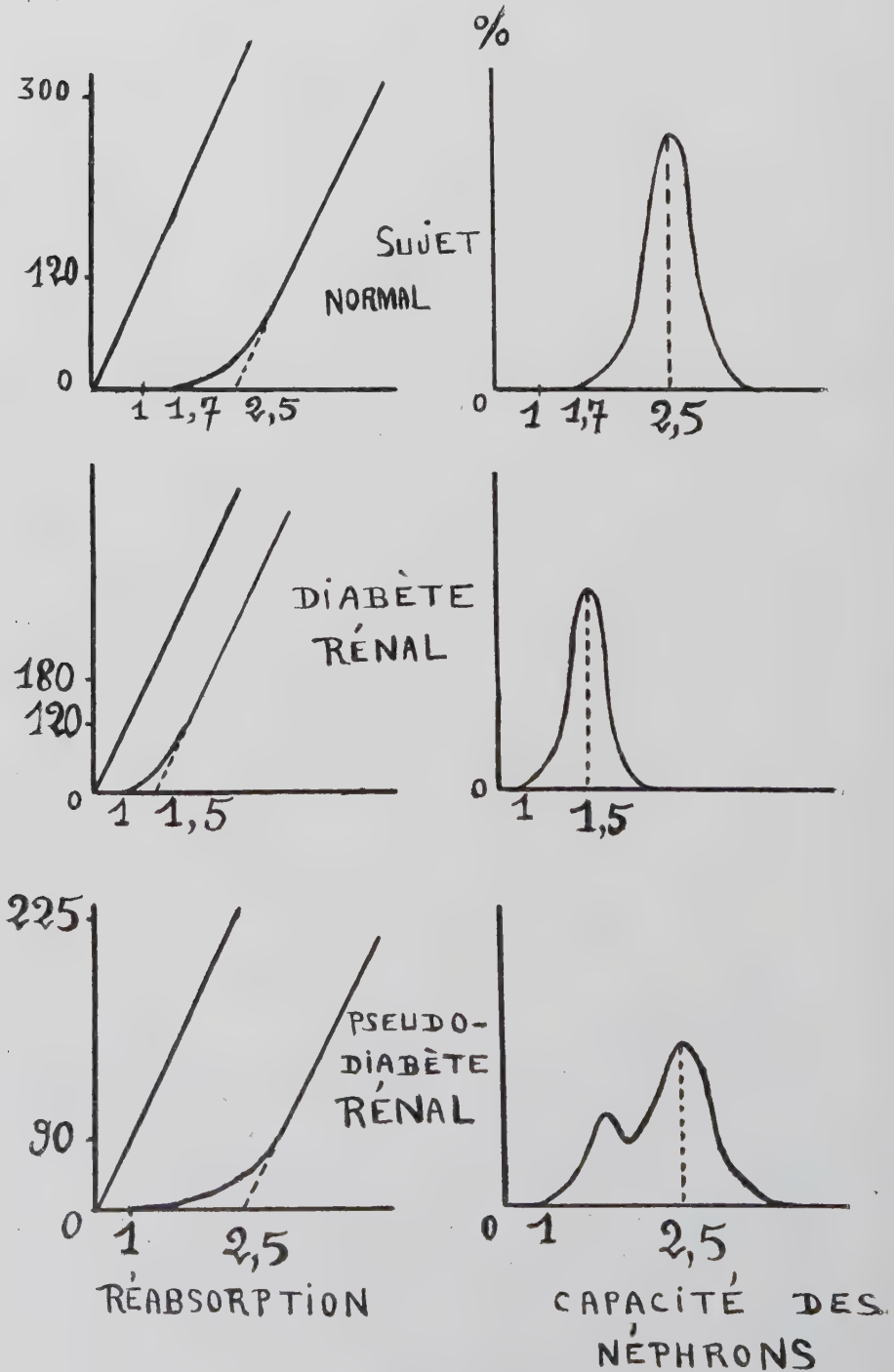


FIG. 10

— REUBI oppose ainsi le pseudo-diabète rénal, symptôme d'une affection rénale acquise, à l'anomalie fonctionnelle du diabète rénal vrai, constitutionnel.

— Nous remarquerons à ce propos que nos malades du groupe C (à l'exception de l'obs. IV), entrent dans le cadre du pseudo-diabète rénal tel qu'il est défini par REUBI : si aucun n'est porteur d'hypertension artérielle, tous les trois, nous l'avons vu, semblent faire la preuve de petites lésions rénales.

— b) Il est cependant possible d'observer *des pseudo-diabètes rénaux sans substratum anatomique évident* : en 1949, NICHOLSON montra que, chez le chien, le cyanure de potassium produit une légère glycosurie sans affecter la TmG ; l'année suivante, LAMBERT put observer deux malades qui présentaient une glycosurie après une tentative de suicide au cyanure : leur seuil d'apparition était bas, mais l'épreuve de GOVAERTS montra que la TmG était normale, au point que, pour les taux élevés de glucose sanguin, l'élimination urinaire du sucre était comparable à celle du sujet sain.

L'abaissement du seuil pourrait ainsi traduire une simple anomalie fonctionnelle, dont la nature exacte suscite d'ailleurs des controverses :

— Pour certains auteurs, il s'agirait d'un trouble analogue à celui du diabète rénal vrai, mais localisé à certains tubes dont l'équipement enzymatique serait insuffisant.

— Pour HAMBURGER, le trouble résulterait d'une inertie tubulaire aux basses concentrations : autrement dit, chez certains individus dont le rein est intact, la quantité de glucose réabsorbée par les tubes serait proportionnelle à la quantité présente dans le filtrat glomérulaire, le glucose filtré stimulant l'activité des diastases qui assurent son transport tubulaire : Il paraît intéressant de noter que, dès 1939, SHANNON avait tenté d'appliquer aux phénomènes de réabsorption une équation dérivée de la loi d'action de masse. D'autre part, en attribuant à l'hyperglycémie un rôle important, l'hypothèse de HAMBURGER expliquerait l'élévation fréquente du seuil minimum dans les diabètes pancréatiques.

Le problème, on le voit, est loin d'être résolu ; nous remarquerons cependant que les glycosuries post-prandiales et les états dits « pseudo-diabètes rénaux » paraissent se placer comme des chaînons intermédiaires entre le sujet normal et le diabète rénal.

2°) DIABÈTE RÉNAL ET CYSTINOSE : malformations tubulaires constitutionnelles ou anomalies enzymatiques.

— a) On est tenté de penser que le substratum du diabète rénal pourrait être une *malformation anatomique des tubuli* : effectivement, MONASTERIO (1939) a pu décrire, lors d'un examen histo-pathologique, une dilatation anormale de la portion proximale des tubes contournés, avec aplatissement de l'épithélium.

Mais, s'il en était ainsi, toutes les fonctions de cette partie du néphron devraient être perturbées, en particulier la résorption des phosphates et celle des amino-acides.

Or, DENT a montré en 1946 que la réabsorption des acides aminés était normale dans le diabète phlorizinique et dans le diabète rénal. D'autres auteurs, dont GOVAERTS et LAMBERT, ont alors recherché si les relations entre la phosphatémie et l'élimination du phosphore minéral étaient différentes chez les sujets normaux et chez ceux qui présentent un diabète rénal.

— En effet, la réabsorption du phosphore, comme celle du glucose, n'est pas illimitée, et son élimination par le rein suit des lois identiques : il existe un seuil d'apparition de la phosphaturie (lorsque la phosphatémie atteint 10 mg ‰), un seuil maximum de saturation (entre 70 et 80 mg ‰) et une « TmP » : Ces données, établies par PITTS et ALEXANDER, par BRÜLL et EICHOLTZ, ont permis à LAMBERT et à ses collaborateurs d'étudier la réabsorption des phosphates chez l'homme, grâce à un test parallèle à l'épreuve de GOVAERTS : (l'injection d'une solution de phosphate de soude remplace la perfusion de sérum glucosé) : or, chez deux patientes atteintes de diabète rénal, LAMBERT a ainsi constaté que la réabsorption des phosphates était normale. De plus, le taux plasmatique du phosphore inorganique est également normal (30 à 40 mg ‰) dans le diabète rénal.

— De tels faits, joints aux observations de DENT, permettent de penser que l'anomalie congénitale du diabète rénal, où le trouble porte exclusivement sur la réabsorption du glucose, n'est pas une défectuosité structurale des tubuli, mais plutôt une perturbation élective des phénomènes enzymatiques par lesquels s'effectue le transport tubulaire du glucose : les cellules disposeraient de quantités insuffisantes d'hexokinase ou d'un coferment indispensable à la phosphorylation (fig. 9).

— b) Par contre, dans le syndrome décrit par FANCONI, le diabète rénal s'accompagne de rachitisme et de troubles du développement en rapport avec un déficit important de la réabsorption des phosphates ; enfin, l'élimination des acides aminés, en particulier de la cystine, y est également accrue (DENT).

— L'existence de ce « triple diabète rénal », où la réabsorption du glucose, du phosphore et des acides aminés est simultanément et parallèlement réduite, est en faveur d'une altération anatomique des tubuli : telle est l'opinion de GOVAERTS, mais l'accord n'est pas réalisé sur ce point : pour BICKEL, l'origine du syndrome de FANCONI est même extra-rénale : la cystinose, trouble métabolique primitif, entraînerait secondairement les anomalies du fonctionnement tubulaire.

— Seuls, des examens histologiques pourraient donner la clef du problème, mais les rares constatations faites avant la néphrite terminale ne concordent pas : les tubes contournés sont tantôt le siège de lésions cellulaires discrètes (vacuolisation), tantôt d'aspect histologique normal.

— Dans ces conditions, on est amené à supposer que le syndrome de FANCONI résulte, comme le diabète rénal, d'un trouble purement fonctionnel : en effet, il semble exister, entre le diabète rénal pur et la cystinose, des formes intermédiaires : c'est le cas de deux de nos malades du groupe D (obs. III et IV), qui présentent, outre leur trouble de réabsorption du glucose, une hyperaminoacidurie. Il est donc permis d'envisager, pour ces affections voisines, un mécanisme similaire : le dérèglement des processus enzymatiques intervenant dans la phosphorylation ; selon que les cellules tubulaires disposeront en quantités réduites d'un ou de plusieurs ferments indispensables, le trouble de résorption qui en résultera sera plus ou moins prononcé et plus ou moins électif. Mais, en l'état actuel de nos connaissances, cette interprétation reste hypothétique.

IV. — LES LIMITES DU DIABETE RENAL.

Si le diabète rénal a été considéré pendant longtemps comme une affection entièrement autonome, il paraît aujourd'hui plus difficile de lui conserver ce caractère :

— d'une part, la réabsorption tubulaire du glucose doit, comme toutes les fonctions de l'organisme, être soumise à des influences hormonales, "

— d'autre part, il semble exister des connexions entre les glycosuries rénales et le diabète pancréatique.

A) La régulation endocrinienne de la réabsorption tubulaire du glucose.

La constatation fréquente d'une glycosurie pendant la grossesse, ou au cours de traitements par A.C.T.H. ou cortisone, a incité récemment de nombreux auteurs à rechercher si le seuil rénal du glucose et la TmG ne dépendaient pas de facteurs endocriniens.

— 1) *La thyroxine* élèverait le seuil et la TmG chez le chien (EILER).

— 2) *Hormones cortico-surrénales.*

— a) En 1947, RUSZNYAK établit qu'un glucoside de la désoxycorticostérone, le percortène hydrosoluble, pouvait élever le seuil du glucose chez le chien : mais LAMBERT obtint chez l'homme des résultats opposés, le percortène abaissant la TmG d'environ 30 % (sans modifier la filtration glomérulaire) : puis, en 1949, le même auteur montra que l'acétate de désoxycorticostérone est sans action sur la réabsorption : considérant alors la similitude d'effet du percortène et de la phlorizine (qui est également un glucoside) employée à doses faibles, LAMBERT pense que les propriétés du percortène sont liées au radical glucoside plutôt qu'à l'hormone elle-même.

— b) INGLE déclencha une glycosurie chez le rat normal par l'injection de 5 mg de cortisone. Par ailleurs, CORCORAN a constaté la diminution de la TmG et de la filtration glomérulaire chez le chien surrénalectomisé : la TmG demeure basse même si des perfusions de solutions salines restaurent la filtration glomérulaire à son taux normal, et de longs traitements par désoxycorticostérone sont nécessaires pour normaliser la TmG.

— 3) *A.C.T.H.*

CONN (1949), observa une diminution de la TmG sous l'action de l'hormone corticotrope, mais LAMBERT, utilisant des injections d'A.C.T.H. à doses fortes pendant de courtes périodes, ainsi que des malades en cours de traitements étalés sur plusieurs jours, ne démontra aucune modification de la TmG et du seuil.

— 4) *Insuline.*

FARBER et ses collaborateurs ont examiné l'action de l'insuline chez dix diabétiques à TmG normal et 4 sujets sains : *la TmG diminue* chez 2 des individus normaux, ainsi que chez tous les diabétiques soumis au test : chez plusieurs de ces derniers, l'excrétion urinaire du glucose augmenta même après l'injection d'insuline, et ceci malgré la chute de la glycémie.

— Tous ces résultats, fragmentaires et parfois contradictoires, interdisent pour le moment des conclusions formelles : au moins permettent-ils d'envisager d'éventuelles relations entre certaines glycosuries d'origine rénale et le métabolisme des hydrates de carbone.

B) Diabète rénal et diabète pancréatique.

— 1) Un déficit de réabsorption peut, occasionnellement, *coexister* chez un même malade avec un diabète sucré : la mesure de la TmG permettant, comme le seuil d'apparition, de déterminer l'importance du facteur rénal dans une glycosurie, l'intensité du trouble sera proportionnelle à la diminution de la TmG, si bien qu'on peut distinguer, à côté des diabètes rénaux « patents », des formes mineures, et même des « cas-limites », véritables diabètes rénaux latents, aglycosuriques, où les valeurs de la TmG et des seuils sont à la limite inférieure de la normale ; si un diabète pancréatique survient, il révélera cette anomalie rénale, jusque-là inapparente, par une glycosurie exagérée.

— Il en est de même pour l'anomalie du seuil caractérisant les « pseudo-diabètes rénaux », où tous les degrés sont possibles : des lésions tubulaires minimes, constituées à bas bruit, n'entraînent qu'une glycosurie intermittente, qui peut passer inaperçue : là encore, c'est le diabète qui accentuera le trouble préexistant.

— 2) Mais quelques diabètes sans lésions rénales peuvent, nous l'avons vu, s'accompagner d'une diminution franche de la TmG. Evoquant la possibilité d'une participation rénale dans les diabètes à glycosurie forte, RATHERY n'hésitait pas, dès 1936, à parler de « diabètes mixtes d'emblée », associant l'anomalie caractéristique du diabète rénal aux troubles du métabolisme hydro-carboné.

— D'autre part, certains diabètes rénaux évoluent vers un diabète sucré (sans toutefois que le trouble de résorption dispa-

raisse). De même, deux des observations que nous avons rapportées illustrent l'association possible d'une glycosurie d'origine rénale (avec baisse de la TmG) et d'un état prédiabétique. Il est également possible de relever dans les antécédents familiaux d'un sujet porteur de diabète rénal, des cas de diabètes pancréatiques, ce que confirme l'interrogatoire d'un de nos malades.

— Enfin, des influences endocriniennes complexes, encore mal connues, doivent peser sur les phénomènes enzymatiques conditionnant la réabsorption du glucose.

— De tels faits reflètent peut-être de simple coïncidences : mais on est également en droit de supposer que *des liens unissent le diabète pancréatique et le diabète rénal.*

« Il faut, dit BOULIN, cesser d'opposer la glycosurie par trouble du métabolisme hydro-carboné à la glycosurie par abaissement du seuil, et considérer que le mécanisme régulateur du seuil du glucose fait partie, tout comme le métabolisme des hydrates de carbone, de la fonction glyco-régulatrice. »

Conclusions

Nous avons déterminé, au moyen de l'épreuve de GOVAERTS, la capacité maxima de réabsorption du glucose (TmG) de 17 malades porteurs de diabètes « pancréatiques » avec soupçon de participation rénale, ou de glycosuries non diabétiques.

1- Dans la plupart des diabètes de gravité moyenne, la valeur de la TmG ne subit pas d'importantes modifications : elle reste normale, ou légèrement supérieure à la normale.

2 - Dans quelques diabètes caractérisés par une glycosurie d'apparence irréductible, il est possible d'objectiver une participation rénale, affectant soit la capacité globale de résorption (comme dans le diabète rénal isolé), soit le seuil d'apparition de la glycosurie sans anomalie de la TmG.

3 - Certains états prédiabétiques peuvent également s'accompagner d'une réabsorption tubulaire insuffisante.

4 - Il existe, à côté des glycosuries non diabétiques à TmG bas, des états pathologiques où l'élimination urinaire du glucose ne dépend que d'un abaissement du seuil rénal, sans atteinte de la TmG : ces diminutions isolées du seuil paraissent en rapport avec des altérations tubulaires.

5 - Le degré d'intensité d'une glycosurie rénale est proportionnel à l'abaissement du seuil et de la TmG : il existe, entre le sujet normal et le diabète rénal, des chaînons intermédiaires, où le déficit de réabsorption reste peu accusé ; de même, le diabète rénal et la cystinose pourraient témoigner de perturbations enzymatiques plus ou moins étendues, sans substratum anatomique.

6 - Les procédés modernes d'exploration fonctionnelle du rein permettent de préciser les limites du diabète rénal, en distinguant cette affection des glycosuries par lésions rénales ; par contre, des liens paraissant unir le diabète pancréatique et les glycosuries rénales fonctionnelles, il est difficile d'opposer d'une manière absolue les troubles de la réabsorption tubulaire aux troubles du métabolisme des sucres.

Vu, le Doyen,
H. HERMANN

Le Président de la Thèse :
M. le Professeur CROIZAT

Vu et permis d'imprimer :
Lyon, le 22 Novembre 1954

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université, André ALLIX.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- ACCOYER (P.). — Les microméthodes de dosage du sucre dans le sang. *Ann. Biol. Clin.* 4, 367-381 (1950).
- ALLEN (A.-G.). — *The Kidney Medical and Surgical Diseases*. 1 Vol. Grune and Stratton, éd. Ny. 1951.
- AMBARD (L.). — De la notion de seuil rénal. *Arch. Mal. reins.* 4, 48-53 (1929).
- Le diabète et sa pathogénie. 1 Vol., Masson, éd. (1936).
- AUBERT (F.). — Quelques aspects de la fonction rénale au cours de la grossesse normale et des dysgravidies. *Thèse*, Lyon (1954).
- BOSSON (S.). — Intérêt clinique de la clearance glomérulaire. *Thèse*, Lyon (1951). *Bibl.*
- BOULIN (R.). — Le diabète rénal. *Rev. Méd. Fr.* 6, 87 (1943).
- BOWMAN (W.). — On the structure and use of the malpighian bodies of the kidney, with observations on the circulation through that gland. *Phil. Trans. Roy. Soc. London* 57 (1842).
- BRUSH (F.-H.). — Renal glycosuria. *Journ. Urol.* 53, 362-364 (1945).
- CAMBIER (P.). — Application de la théorie de Rehberg à l'étude clinique des affections rénales et du diabète. *Ann. Med.* 34, 360-381 (1933); *Ann. Med.* 35, 196 (1934); *Ann. Med.* 35, 273 (1934).
- CAMELIN (A.), ACCOYER (P.), GARNUNG (H.), DRULHON (L.). — Les états paradiabétiques aglycosuriques. *Presse Méd.* 5, 54-55 (1948).
- CHABANIER (H.), LOBO-ONELL (C.). — Exploration fonctionnelle des reins. 1 Vol., Masson, éd. (1930).
- CORCORAN (A.-C.). — Renal glycosuria. *Clev. Clin. Quart.* 15, 186 (1948).
- CORCORAN (A.-C.), DUSTAN (H.), MASSON (G.). — Tubular réabsorption of glucose. *Ann. Rev. Physiol.* 14, 333 (1952).
- CORCORAN (A.-C.), DUSTAN (H.), PAGE (J.-H.). — Functional patterns in renal diseases. *Ann. Int. Med.* 28, 260 (1948).
- CROIZAT (P.), CREYSSEL (R.), BOSSON (P.). — Intérêt de la méthode de Govaerts pour la détermination de la clearance glomérulaire. *Lyon Méd.* 183, n° 9, 126-136 (1950).
- CUSHNY (A.-R.). — The secretion of the urine. 1 Vol., Longmans, Green and Co., éd. NY (1917).

- DEBRÉ (R.). — Le syndrome de diabète rénal avec rachitisme ostéomalacique incurable et troubles du développement chez l'enfant. 1 Vol., Doin, éd. (1947).
- DENT (C.-E.). — Amino-aciduria in Fanconi Syndrom: study making extensive use of technics based on paper partition chromatography. *Biochem. Journ.* 41, 240-253 (1947). *The Lancet*, 2, 637 (1946).
- DRULHON (L.). — Contribution à l'étude des états paradiabétiques. *Thèse*, Lyon (1947).
- EILER (J.-J.), ALTHAUSEN (T.-L.), STOCKHOLM (M.). — Effect of tyroxin on maximum rate of transport of glucose and diodrast by renal tubules. *Am. Journ. Physiol.* 140, 699 (1944).
- EKEHORN (G.). — Le seuil rénal du glucose. *Act. Méd. Scand.* 2, 148-170 (1946).
- FANCONI (G.). — Der Frühinfantile Nephrotisch. Glukosurische Zwrgwuchs mit Hypophosphatemischer Racihtis. *Jahrb fur. Kinderheil*, 147, 299 (1936).
- FANCONI (G.). — Communication au 7^e Congrès international de pédiatrie, La Havane (1953).
- FARBER (S.-J.), BERGER (E.-Y.), EARLE (P.-D.). — Effect of diabetes and insuline on the maximum capacity of the renal tubules to reabsorb glucose. *Journ. Clin. Invest.* XXX, 2, 125-129 (1951).
- FARBER (S.-J.), CONAN (N.-J.), EARLE (P.-D.). — Effect of diabetes and insuline on TmG and other renal functions - Communication to first Congress of Am. Physiol. Soc. 1 Vol., NY Univ. Press (1948). Analysé dans *Am. Journ. Physiol.* (Abstr. Pap. r. Supp.), 155, 436 (1948).
- FIASCHI (E.), GRASSI (B.), ANDRÈS (G.). — La funzione renale nel diabeta mellito. *Rasse. Fisiop. clin. Ter.* XXIV, 4, 373-410 (1952).
- FRIEDMAN (M.), SELZER (A.), SUGARMAN (J.), SOKOLOW (M.). — The renal blood flow, glomerular filtration rate and degree of tubular reabsorption of glucose in renal glycosuria. *Am. Journ. Med. Sc.* 204, 22-29 (1942).
- GOVAERTS (P.). — Le fonctionnnement du rein malade. 1 Vol. Masson, éd. (1936).
- Le mécanisme de l'élimination du glucose dans le diabète sucré et le diabète rénal. *Rev. Méd. Suis. Rom.*, 7, 47 (1937).
- Influence de l'inégalité fonctionnelle des néphrons sur l'allure de l'excrétion rénale du glucose. *Journ. Urol.* 55, 110-115 (1949).

- Interprétation physiologique des relations mathématiques existant entre le taux du glucose sanguin et le débit urinaire de cette substance. *Act. Clin. Belg.* V, 1, 1-13 (1950).
- Physiopathology of glucose excretion by human Kidney *Brit. Méd. Journ.* 4777, n° 6, 175-179 (1952).
- GOVAERTS (P.), CAMBIER (P.). — Elimination comparée de la créatinine et du glucose chez les diabétiques. *Act. Med. Scand.*, 83, 317 (1934).
- Elimination maxima du glucose sous l'action de la phlorizine. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hop., Paris*, 50, 474 (1934).
- Elimination comparée du glucose, de la créatinine et de l'urée sous l'influence de la phlorizine. *Bull. Acad. Roy. Méd. Belg.* V, 14, 226 (1934).
- GOVAERTS (P.), LAMBERT (P.-P.). — Pathogénie du diabète rénal (communication au II^e Congrès international de Thérapeutique, Bruxelles - Juin 1949). in *Act. Clin. Belg.* IV, 5, 341-370 (1949).
- GOVAERTS (P.), LAMBERT (P.-P.), LEBRUN (A.), DE HEINZELIN DE BRAUCOURT (C.). — Mesure de la filtration glomérulaire chez l'homme par l'injection intra-veineuse de glucose. *Bull. Ac. Roy. Méd. Belg.* XII, 6, 253-269 (1948). *Bibl.*
- GOVAERTS (P.), MULLER (P.). — Considération sur le mécanisme de l'excrétion rénale du glucose. *Bull. Ac. Roy. Méd. Belg.* III, 11, 491 (1938).
- The mechanism of glucose excretion by the Kidney in the diabetic dog. *Journ. Clin. Invest.*, 18, 25 (1939).
- HAMBURGER (J.), BARBIZET (J.). — Recherches sur le diabète rénal. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hop. Paris*, 46, 900-902 (1948).
- HAMBURGER (J.), RYCKEWAERT (A.). — Nouveaux procédés d'exploration fonctionnelle du rein. 1 Vol., Flammarion, éd. (1949).
- JEUNE (M.), ETIENNE (R.), CHARRAT (A.). — Un cas de syndrome de Debré, de Toni, Fanconi par cystinose. *Pédiatrie*, 2, 571 (1952).
- KERLEAUX (J.). — Contribution au diagnostic du diabète rénal. *Thèse, Lyon* (1951). *Bibl.*
- LABBÉ (M.), LIVIERATOS (R.). — Glycosurie et seuil rénal chez les diabétiques et non diabétiques. *Ann. Méd.* 2 (1938).
- LAMBERT (P.-P.). — Le diabète rénal. *Gazette Médicale*, 59, n° 2, 14 (1952).

- LAMBERT (P.-P.), LEBRUN (J.), DE HEINZELIN DE BRAUCOURT (C.). — Influence du glucoside de désoxycorticostérone sur la réabsorption tubulaire du glucose. *Act. Clin. Belg.*, 3, 529 (1948).
- Acétate de désoxycorticostérone et réabsorption rénale du glucose. *Journ. Urol.*, 10, 789-795 (1949).
- LAMBERT (P.-P.), TAGNON (R.), CORVILAIN (J.). — A.C.T.H. et seuils d'excrétion du glucose. *Journ. Urol.*, 57, 317 (1951).
- LAMBERT (P.-P.), TAGNON (R.), CORVILAIN (J.), COERS (C.). — A propos de deux cas d'intoxication par le cyanure : physiopathologie de leur glycosurie. *Act. Clin. Belg.*, 5, 28 (1950).
- LAMBERT (P.-P.), TAGNON (R.), CORVILAIN (J.), DE HEINZELIN DE BRAUCOURT (C.), BRUNEEL (M.). — Hormone corticotrope hypophysaire et seuils d'excrétion du glucose. *Act. Clin. Belg.*, 6, 107 (1951).
- LAMBERT (P.-P.), VAN KESSEL (E.), LEPLAT (C.). — Etude sur l'élimination des phosphates inorganiques chez l'homme. *Act. Med. Scand. LXXIV*, 4, 387-410 (1947). *Bibl.*
- LIVIÉRATOS (R.). — Le seuil rénal du glucose chez les diabétiques. *Thèse*, Paris (1936).
- LOWE (K.-G.), MOODIE (G.), THOMPSON (M.-G.). — Glycosuria in acute tubular necrosis. *Am. Journ. Clin. Sc.*, 2, 13 (1934).
- LUDWIG (C.). — Nieren und Harnbereitung. *Wagner's Handb. d. Physiol.*, 2, 628 (1844).
- MARTIN (E.), ALPHONSE (P.). — La glomérulo-sclérose diabétique, syndrome de Kimmelstielet Wilson. *Paris Méd.*, 8, 364-368 (1946).
- NIELSEN (L.). — On the mechanism of glycosuria. Factors affecting the appearance and duration of glycosuria. *Act. Med. Scand.* (Supp.), 213, 273 (1948).
- NICHOLSON (T.). — Effect of cyanhydrid on tubular réabsorption of glucose by the Kidney in the dog. *Biochem Journ.*, 45, 112 (1949).
- PARAF (A.). — Pathogénie du diabète rénal. *Sem. Hop. Paris*, 4, 1511-1512 (1950).
- PITTS (R.-F.), THOMPSON (D.-D.), BARRETT (M.-J.). — Significance of glomérular perfusion in relation to variability of filtration rate. *Am. J. Physiol.* 167, 546 (1951).
- POULSSON (L.-T.). — Du mécanisme de l'élimination du sucre dans le diabète phlorizinique. Contribution à l'étude de la filtration-réabsorption du rein. *Journ. Physiol.*, 69, 411 (1930).
- RATHERY (F.), FROMENT (P.). — Le diabète rénal. *Journ. Méd. Fr.* 8 (1935).

- REBATTU (J.). — Etude critique sur l'épreuve de la phloridzine : sa valeur séméiologique et pronostique dans l'insuffisance hépatique et rénale. *Thèse*, Lyon (1910).
- REHFERG (P.-B.). — *Biochem. Journ.*, 20, 447-461 (1926).
- REUBI (F.). — Recherches sur le diabète rénal. *Helv. Med. act.*, 17 (suppl.), 26 (1950) ; *Helv. Med. act.* 17, 493 (1950) ; *Helv. Med. act.* 18, 2, 69-83 (1951). *Bibl.*
- RICHARDS (A.-N.). — Kidney function. *Am. Journ. Med. Sc.*, 7, 163 (1922).
- Urine formation in the amphibian Kidney. *The Harvey Lectures* (1934-1935).
- Methods and results of direct investigations of the function of the Kidney. 1 Vol., Williams and Wilkins, éd., Baltimore (1929).
- Physiology of the Kidney. *Bull. Acad. Med. New-York*, 5, 14 (1938).
- SHANNON (J.-A.). — The renal tubular reabsorption of glucose in the normal dog. *Journ. Clin. Invest.* 14, 403 (1935).
- SHANNON (J.-A.), FARBER (S.), TROAST (L.). — The measurement of glucose Tm in the normal dog. *Am. Journ. Physiol.*, 133, 752 (1941).
- SHANNON (J.-A.), FISCHER (S.). — The renal tubular reabsorption of glucose in the normal dog. *Am. Journ. Physiol.*, 122, 765 (1938).
- SHANNON (J.-A.), SMITH (H.-W.). — The excretion of inuline, xylose and urea by normal and phloridzined man. *Journ. Clin. Inv.*, 14, 393 (1935).
- SMITH (H.-W.). — Lectures on the Kidney. 1 vol. *Univ. Extens. Div. Kansas. Lawrence*, éd. (1943).
- The physiology of the Kidney. 1 vol., *Oxf. Univ. Press N.Y.* (1947).
- The Kidney. Structure and function in health and disease. 1 vol., *Oxf. Univ. Press N.Y.* (1951). *Bibl.*
- SOULAIRAC (J.), DESCLAUX (H.), TEYSSÈRE (P.). — Etude histo-chimique de la phosphatase alcaline rénale. La régulation endocrinienne de la réabsorption tubulaire du glucose. *Ann. Endocrin.* 10, 535 (1949).
- STARLING (E.-M.), VERNEY (E.-B.). — *Proc. Roy. Soc. London. Section B*, 79, 321 (1925).
- TRAISSAC (F.-J.). — Le rein dans le diabète. In *Compte rendu des journées du diabète de Vals-les-Bains*, 14-18 septembre 1952 ; section clinique et thérapeutique. 1 vol. Habauzit., impr., Aubenas (Ardèche). Condensé dans *Rev. Lyon Méd.* II, 7, 28 (1953).

- UHRY (P.), DUCAS (P.), ZAMBROWSKI (S.). — Une forme particulière d'infantilisme diabétique : le syndrome de Mauriac. *Sem. Hôp.*, 26, 1048-1060 (1950).
- VIBERT (J.). — Contribution à l'étude de la cystinose. *Thèse*, Lyon (1952).
- WALKER (A.-M.), BOTT (P.-A.), OLIVER (J.), Mac DOWELL (M.). — The collection and analysis of fluid from single nephrons of the mammalian Kidney. *Am. Journ. Physiol.*, 134, 580 (1941).
- WEARN (J.-T.). — Observations upon the composition of glomerular urine. *Am. Journ. Physiol.*, 59, 490 (1922).
- WEARN (J.-T.), RICHARDS (A.-N.). — Observations on the composition of glomerular urine with particular reference to the problem of reabsorption in the renal tubules. *Am. Journ. Physiol.*, 71, 209 (1924).
- WERTHEIM (R.), EMMAN (G.), KALINSKY (H.). — Changes in blood level of inorganics phosphates during the glucose tolerance tests. *Jorn. Clin. Invest.* XXXIII, 4, 565 (1954).
-

TABLE

Introduction	15
--------------------	----

CHAPITRE PREMIER

L'excrétion rénale du glucose.....	17
------------------------------------	----

CHAPITRE II

La technique utilisée.....	33
----------------------------	----

CHAPITRE III

Observations	41
--------------------	----

CHAPITRE IV

Discussion	71
-------------------	----

Conclusions.....	89
------------------	----

Index Bibliographique	91
-----------------------------	----
